RECHERCHES EMBRYOLOGIQUES

HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR

LES GLANDES A VENIN

DE

LA SALAMANDRE TERRESTRE

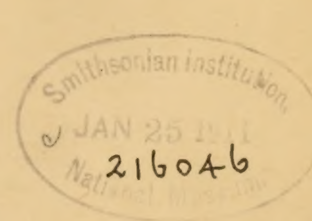
PAR

MME PHISALIX-PICOT

AGRÉGÉE DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE DES JEUNES FILLES

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS

Avec figures et 7 planches en plusieurs couleurs hors texte.



PARIS

LIBRAIRIE C. REINWALD

SCHLEICHER FRÈRES, ÉDITEURS

15, RUE DES SAINTS-PÈRES, 15

1900

RECHERCHES EMBRYOLOGIQUES

HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR

LES GLANDES A VENIN

DE

LA SALAMANDRE TERRESTRE



Mme PHISALIX, ad. nat. pinxit.

GRAV. ET IMP. PRIEUR ET DUBOIS, PUTEAUX.

ÉVOLUTION DE LA SALAMANDRE TERRESTRE

RECHERCHES EMBRYOLOGIQUES

HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

SUR

LES GLANDES A VENIN

DE

LA SALAMANDRE TERRESTRE

PAR

Mme PHISALIX-PICOT

AGRÉGÉE DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE DES JEUNES FILLES

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS



PARIS

LIBRAIRIE C. REINWALD

SCHLEICHER FRÈRES, ÉDITEURS

15, RUE DES SAINTS-PÈRES, 15

1900

RECHERCHES EMBRYOLOGIQUES
HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
SUR
LES GLANDES A VENIN
DE
LA SALAMANDRE TERRESTRE

I

INTRODUCTION

Dans les sciences biologiques, l'empirisme, poétisé par la légende, a souvent devancé l'expérimentation. Les animaux les plus extraordinaires par leurs formes, leurs habitudes, leurs couleurs, leur venimosité, attiraient l'attention des alchimistes et des sorciers. Qui sait si, parmi eux, il ne s'est pas trouvé des précurseurs, dont les observations exactes ont été dénaturées par ces récits mystérieux qui frappent l'imagination !

La Salamandre maculée, dont la robe noire, tachée de jaune, frappe immédiatement l'œil par le contraste des couleurs, pourrait servir de blason à l'histoire des animaux fabuleux de l'antiquité. Nicander de Kolophon, Pline le Jeune, Paul Æginæta, ont décrit l'empoisonnement qu'elle détermine chez l'homme en termes peu rassurants : l'inflammation de la langue, la chute des cheveux, l'incoordination des mouvements, la perte

de l'intelligence, tels étaient les principaux symptômes. Parmi les remèdes employés, on trouve les œufs de tortue cuits avec de l'huile, le bouillon de grenouille cuit avec la racine de panicaut. Un animal aussi funeste ne pouvait être négligé dans la thérapeutique primitive, où les idées homéopathiques jouaient déjà un grand rôle, et c'est ainsi que la cendre de Salamandre était préconisée dans la lèpre et la rage.

Au Moyen Age, où l'imagination aimait à se perdre dans les nuages du fantastique, les guérisseurs et les philosophes ciselèrent dans lès écrits des Anciens comme les artistes dans la pierre des Cathédrales ; la Salamandre devient un animal mythologique : elle mord comme la vipère, elle empoisonne les fruits et les herbes par sa salive et son mucus, elle souille les puits dont l'eau fait mourir des familles entières ; le pain cuit dans un four chauffé avec du bois infecté par elle devient un poison ; sa cendre occasionne la mort ; sa vue seule est malfaisante et dangereuse ; enfin, c'est un animal surnaturel, il vomit la flamme et éteint le feu.

A la Renaissance, c'est avec cette auréole qu'elle passe dans les blasons royaux ; peut-être même a-t-elle pénétré avec une destination moins symbolique dans les armoires secrètes du château de Blois.

Les empoisonneurs ont souvent précédé les chimistes dans la découverte des substances dangereuses. Comme ils ne consignent guère leurs observations dans les mémoires officiels, ni même privés, nous ne savons que fort peu de chose à cet égard. Cependant Laurentius cite un cas qui a été présenté à l'Académie des Curieux de la Nature, dans lequel une femme avait tenté d'empoisonner son mari en faisant cuire une Salamandre dans sa soupe ; mais cette soupe, mangée avec appétit, ne détermina aucun accident. Laurentius, dont les expériences

datent de 1768, est le premier auteur qui ait observé les propriétés convulsivantes du venin de Salamandre ; puis, un siècle plus tard, viennent Gratiolet et Cloëz, dont les recherches relatives à la Salamandre et au crapaud ont attiré l'attention sur l'existence d'alcaloïdes dans le venin de ce dernier. Quatorze ans plus tard, en 1866, Zalesky isolait l'alcaloïde du venin de Salamandre. C'est la première fois que fut démontrée l'élaboration d'alcaloïdes par les tissus animaux. Mais c'est à Armand Gautier que la science doit la création de cette branche importante de la chimie biologique qui a pour but l'étude des alcaloïdes d'origine animale, étude dont les premiers résultats sont pleins de brillantes promesses. Bientôt après la découverte des ptomaïnes et des leucomaines, surgit à l'horizon scientifique, sous l'impulsion féconde des travaux de M. Chauveau, une nouvelle terre, un nouveau domaine offert à l'activité des chercheurs : les cellules microbiennes, de même que les cellules animales associées en colonies, fabriquaient, elles aussi, des substances toxiques d'une incomparable puissance. On sait quel énorme développement a pris l'étude de ces substances, et quel rôle important elle joue dans les questions de pathologie générale. Entre les principes actifs provenant des cellules associées de l'organisme et ceux que les cellules libres, les microbes, élaborent dans les bouillons de culture, il y a de nombreux points de parenté. L'étude des uns peut nous éclairer sur la nature et la genèse des autres. C'est pourquoi j'ai pensé que la Salamandre terrestre, qui a fourni le premier alcaloïde d'origine animale, pourrait encore servir utilement à de nouvelles recherches.

Les auteurs, qui ont étudié les glandes de cet animal, ne les ont envisagées qu'au point de vue histologique chez l'adulte ; aucun n'en a abordé le développement ;

les glandes muqueuses ont été négligées ; enfin on n'a établi aucun lien entre la structure et les fonctions. L'analyse chimique de la sécrétion granuleuse a été plus appronfodie ; mais les chimistes ne se sont préoccupés ni de la genèse, ni de la localisation des principes actifs. Pour combler autant que possible ces lacunes, j'ai abordé successivement l'embryologie, l'histologie et la physiologie des deux espèces de glandes venimeuses et de leur venin. Toutes ces parties s'éclairent mutuellement : il m'a paru utile de réunir dans un travail d'ensemble les documents, pour la plupart nouveaux, que m'a fournis l'étude de ces diverses questions.

Ce travail a été fait au Muséum d'Histoire naturelle, dans le laboratoire de M. le professeur Chauveau, où tout est si bien disposé et coordonné pour les recherches biologiques. C'est un plaisir pour moi de lui adresser l'expression de ma vive gratitude.

Je suis heureuse aussi de remercier, pour les excellentes leçons que j'en ai reçues, et dont je garde si précieux souvenir, mes savants maîtres de l'École de Sèvres, de l'École de médecine de Besançon et de la Faculté de Médecine de Paris. Je suis particulièrement honorée de l'excellent accueil que mon Président de thèse, M. le Professeur Mathias Duval, a bien voulu faire à ce premier travail.

II

OBSERVATIONS BIOLOGIQUES SUR LA SALAMANDRE TERRESTRE ET SA LARVE

La Salamandre terrestre n'est pas un animal que l'on rencontre souvent ; bien qu'elle soit répandue à peu près dans toutes les régions chaudes et tempérées, elle est beaucoup moins connue que nombre d'animaux plus rares, à cause de ses habitudes nocturnes et de ses préférences marquées pour les nuits sombres et pluvieuses.

Elle habite de préférence les coteaux rocailleux et boisés, au voisinage des sources, des ruisseaux, qu'elle fréquente, surtout au moment de la ponte. Pendant le jour, elle se tient immobile, enfouie dans la terre, sous les souches, dans les murs ou dans les troncs d'arbres creux, dans les endroits les plus obscurs, fuyant la lumière, qui paraît l'incommoder. Il n'est pas rare à la campagne de la trouver dans les caves humides et mal closes, dont les portes ou les larmiers s'ouvrent au ras du sol.

De la nuit tombée jusqu'à l'aube, elle chasse auprès des ruisseaux, dans les rigoles du bord des routes, dans les fossés humides, suivant le temps, l'appétit et la saison. Il faut en effet que la nuit soit sombre et pluvieuse, la température assez douce ; peut-être, dans ces conditions, les proies molles dont elle se nourrit : vers de terre, limaces, sont-elles plus abondantes, et l'appétit

meilleur. A en juger par ce qu'on trouve dans l'estomac des Salamandres nouvellement capturées, elles mangent volontiers, outre le ver de terre et les petites limaces, la grosse limace grise, des larves d'insectes ; même des proies plus coriaces, comme de petits mollusques à coquille *helix ericetorum*, des sauterelles, de petits carabiques du genre harpale, et probablement beaucoup d'autres encore. Il faut toutefois que ces proies aient des allures très lentes ou qu'elles soient à demi engourdies, car la Salamandre semble réfléchir longtemps avant de les saisir, et vouloir constater qu'elles sont bien vivantes. Elle projette alors sa langue sur elles, et avale vivement, en secouant un peu la tête pour aider la déglutition, sans goûter, ni mastiquer : les dents, nombreuses et petites, ne servent qu'à fixer la proie. On conçoit, dès lors, que les coquilles avalées, les carapaces chitineuses et indigestes ne passent pas toujours sans quelque difficulté ; nous avons observé un cas d'occlusion aiguë, causée par un fragment de coquille qui avait entraîné une invagination intestinale.

Malgré les assertions de quelques rares auteurs, la Salamandre en captivité peut être gardée très longtemps et nourrie. J'ai conservé pendant plus de six mois des Salamandres auxquelles je donnais, suivant la saison, des vers de terre, des larves de charançon ou de hanneton, des vers de viande, des limaces, des mouches, toutes proies également bien acceptées, et qu'elles venaient saisir à l'extrémité de ma pince. Elles chassaient d'ailleurs spontanément, aussitôt qu'arrivait la nuit tombante, ou que je faisais une demi-obscurité autour d'elles. Dans ces conditions, j'ai même pu observer plusieurs fois des querelles... silencieuses autant que mouvementées, au sujet d'une même proie, convoitée par deux convives, un gros ver de terre, attaqué à la fois par

les deux bouts. Lorsque arrivait la rencontre, à ce jeu bien connu... aussi des Salamandres, il y avait des tiraillements du ver, des secousses répétées des deux amateurs, où les deux extrémités du ver profondément avalées et bien retenues ne pouvaient sortir, et où j'étais obligée de couper le ver pour donner satisfaction aux deux parties (sauf au ver), et mettre fin à la querelle.

Mais chez les Salamandres captives, même chez les nôtres, qui étaient assez domestiquées pour manger en ma présence, et prendre au bout de mes doigts les proies que je leur offrais, l'appétit n'est pas absolument constant ; les périodes d'activité digestive sont interrompues par des périodes de repos et d'inappétence absolue. Les animaux s'entassent, semblent dormir, se cachent obstinément sous les abris, et refusent toutes les proies les plus tentantes. C'est probablement leur façon d'hiberner en captivité ; peut-être aussi de se reposer des fatigues de la ponte, car nous avons surtout observé le fait après celle-ci.

Lorsque l'animal est en liberté, il commence à pondre vers les premiers jours d'avril, plus ou moins tôt, suivant les conditions locales et le temps de la saison. C'est à ce moment que l'on voit sortir les premières Salamandres, et que l'on constate la présence de leurs toutes jeunes larves dans les réservoirs d'eau courante qu'elles fréquentent. La ponte est très active pendant tout le mois de mai ; c'est alors le meilleur moment pour obtenir des chasses fructueuses, et on peut constater que le plus grand nombre des femelles capturées contiennent des larves prêtes à être pondues.

Passé ce mois, on ne rencontre guère dans les Salamandres que des œufs plus ou moins développés, mais qui doivent évoluer très vite, car, en juillet, des Salamandres nouvellement capturées nous ont donné de très

jeunes embryons pourvus de leur vitellus, embryons sur lesquels nous avons pu observer et décrire l'apparition des glandes spécifiques.

Il en est de même pendant les mois suivants, mais les larves contiennent de moins en moins de vitellus. Quand on conserve de telles Salamandres capturées en été, il n'est pas rare de les voir pondre vers la fin de novembre, et on peut, même dès le mois d'octobre, en retirer des larves développées, ce qui impliquerait que le développement interne dure environ cinq mois, comme le signale Parâtre. Il est donc possible que si l'automne est doux, il puisse y avoir dans la nature une ponte à ce moment. Gachet a effectivement aperçu en novembre une jeune larve dans une mare ; mais c'est une ponte anticipée et incomplète ; ces larves, développées déjà en octobre, passent normalement l'hiver dans l'utérus et ne sont pondues qu'au printemps suivant.

Pour un même animal, observé en captivité, la ponte est discontinue ; elle s'effectue, dans les meilleures conditions, en une huitaine de jours, et si elle est complète, aboutit à une soixantaine de larves. Après un jour de ponte, qui aura fourni de douze à dix-huit larves, suivront un ou deux jours de repos, la Salamandre n'aimant pas à se presser dans cette besogne, ni abandonner ses larves dans des conditions qui lui semblent mauvaises. Aussi diffère-t-elle à volonté la fin de la ponte, pendant plusieurs semaines (comme l'a observé M. Moquard pour une Salamandre qui a mis vingt-cinq jours pour pondre quarante-trois larves), quand l'eau qu'on lui donne devient trouble ou boueuse, ou que la cuvette ne semble pas bien nette.

Il suffit alors, comme j'ai pu le vérifier plusieurs fois, d'améliorer les conditions, ou de changer l'animal de terrarium pour qu'il se remette à pondre.

Ainsi, dès que les larves sont suffisamment développées, la Salamandre peut à volonté les pondre isolément ou consécutivement, dès que les conditions d'eau fraîche, limpide, et autant que possible courante, sont réalisées.

Elle est ovovivipare ; le plus souvent, ses jeunes naissent enroulées sur elles-mêmes, de gauche à droite, queue sur museau, et entourées d'une mince membrane hyaline au travers de laquelle on distingue toutes les particularités du jeune animal. Cet œuf est ovoïde et a un grand diamètre qui varie de dix à douze millimètres ; sa membrane est déchirée aisément par les mouvements actifs de la larve, quelquefois même pendant la ponte, et la larve arrive alors en présentation de la queue. Elle se met aussitôt à nager avec vivacité. Sa longueur varie entre vingt-trois et trente-cinq millimètres, l'épaisseur transversale et dorso-ventrale étant à peu près de cinq millimètres ; la tête, plus large, mesure six millimètres environ d'une joue à l'autre ; elle est pourvue de trois paires de branchies en forme de houppes ; le museau est arrondi, et un bourrelet corné borde les mâchoires.

Cette larve branchifère est pourvue déjà de ses quatre membres bien développés, et d'une nageoire caudale ; son organisation intérieure est celle des têtards de Batraciens, c'est-à-dire celle d'un poisson. Au point de vue extérieur seul, auquel nous nous plaçons, elle ne diffère de la jeune nouvellement transformée que par ses branchies, sa nageoire et sa livrée : elle a accompli dans l'organisme maternel la plus grande partie de ses transformations, et marque un des stades les plus élevés des urodèles, puisqu'il n'y a au-dessus de la Salamandre terrestre, comme accélération embryogénique, que la Salamandra atra, ou Salamandre des Alpes, qui en raison de l'altitude et du manque d'eau possible pond ses deux jeunes complètement transformés. La peau gris

jaune de la larve naissante présente, outre un fin pointillé pigmentaire, des taches brunes sur le dos et sur la queue ; mais dans une même ponte, la couleur varie du gris jaune clair au gris foncé, de même que la livrée différera plus tard quant à l'étendue relative du fond noir et des ornements jaunes.

Dès qu'elles sont pondues, ou même lorsqu'on les a retirées avant terme de l'organisme maternel, les jeunes larves manifestent leur appétit et leur vivacité : daphnies, vers de vase, petites larves aquatiques d'insectes sont également acceptés. Spontanément, et de même que l'adulte, les larves ne mangent que les proies qui remuent, qui risquent d'être vivantes. On ne peut leur faire accepter des proies mortes, comme de menus morceaux de viande, de vitellus, de vers de vase ou de terre, qu'en les trompant et agitant la proie au-devant d'elles. On les voit alors s'avancer, d'abord avec circonspection, vers l'appât, l'examiner avec soin et longtemps, puis se précipiter sur lui, le saisir gloutonnement et le secouer avec vivacité avant de l'avaler. On peut même, à ce moment, soulever la larve ou l'entraîner avec la pince qui tient encore la proie, sans lui faire lâcher prise.

Dans son appétit, la jeune larve ne proportionne pas toujours le volume de sa proie à sa propre contenance : c'est ainsi que l'on voit fréquemment un ver de vase avalé à demi, avancer progressivement, au fur et à mesure que la partie avalée digère ou se tasse. Pendant ce temps, qui peut durer quelques heures, la larve reste ainsi bouche ouverte, comme empalée par sa proie, qu'elle secoue de temps à autre pour achever la déglutition ; il n'est pas rare qu'elle en meure, si on ne coupe la partie de la proie qui dépasse, ou qu'on ne la retire tout entière en la saisissant avec une pince et secouant le tout.

Quand la nourriture devient rare, les larves les plus vigoureuses ou les mieux venues, n'hésitent pas à attaquer leurs sœurs plus petites ou moins vives. Elles les amputent d'une patte, d'une branchie, d'un morceau de queue, ou les avalent même aussi complètement qu'elles peuvent, si bien qu'on est souvent frappé de voir une larve possédant deux têtes placées bout à bout, ou ayant subitement doublé de volume. Si l'on intervient à temps, la larve partiellement avalée peut être retirée vivante, sans paraître frappée dans sa vitalité. Même, les parties amputées peuvent se régénérer, comme je l'ai vu plusieurs fois pour la queue et les pattes, avec une extrême facilité. Quand c'est une patte, et surtout une patte antérieure qui a été coupée, la larve perd l'équilibre ; elle nage en boitant, mais elle ne perd nullement l'appétit et se comporte absolument comme une larve intacte. On voit, au bout de quelques jours, se former au niveau de la section un moignon qui s'allonge peu à peu ; à l'extrémité il apparaît des doigts, et il se fait une articulation au coude.

La vie larvaire dure de quatre à sept mois, car les larves pondues pendant les mois d'avril et de mai sortent de l'eau vers octobre ou novembre pour s'enfouir et hiverner, comme de grandes Salamandres, jusqu'au printemps suivant. La durée de cette vie larvaire est naturellement proportionnée à l'abondance de la nourriture : en aquarium, la ponte d'avril achève son évolution en juillet, ce qui fait quatre mois au plus et trois au moins. On voit alors la peau devenir plus sombre, les branchies se réduire, la nageoire caudale diminuer peu à peu. En même temps s'accentuent les taches jaune d'or qui deviennent plus vives sur le fond de la robe qui devient plus sombre. L'iris sablé d'or et entouré d'un anneau doré chez la larve, s'assombrit et devient de couleur

marron sombre pendant la métamorphose, ce qui permet à peine de distinguer la pupille. La larve sort peu à peu de l'eau, et reste volontiers sur les cailloux de la rive, sans prendre ni chercher aucune nourriture, et dans un état de stupeur caractérisant la mue.

C'est un passage critique pour la larve, et beaucoup ne le franchissent pas ; il en reste environ la moitié sur la berge, du moins en ce qui concerne les animaux captifs.

Dès qu'elle est transformée, c'est-à-dire dès qu'elle a perdu ses branchies et que la queue est devenue cylindro-conique par disparition de la nageoire caudale, la jeune Salamandre, qui mesure environ cinq centimètres de longueur, c'est-à-dire quatre millimètres en moins que la larve prête à se transformer, perd le goût des proies aquatiques ; elle ne chasse plus dans l'eau que par nécessité, et s'y noie fréquemment, si elle est surprise par la nuit, car c'est au matin surtout qu'on les trouve ainsi noyées. La robe, qui était d'abord de couleur indécise, d'un noir et d'un jaune grisâtres, s'avive, et au fur et à mesure que se parfait la livrée, la jeune Salamandre prend des allures d'adulte ; ses mouvements deviennent plus lents, elle fuit la lumière du jour avec plus de soin encore qu'elle ne le faisait lorsqu'elle était larve, et gagne les refuges obscurs, où elle reste jusqu'à la nuit tombante. C'est le moment de lui offrir sa nourriture : vers de viande, petites limaces, mouches, proies terrestres surtout, qu'elle recherche elle-même, à la manière des adultes, le long des routes et des fossés. Son accroissement est très lent : longue, comme nous l'avons remarqué plus haut, de cinq centimètres environ au moment de sa métamorphose et de son premier hiver de vie terrestre, elle ne commence à grandir qu'à partir de son deuxième printemps. Parmi celles que nous avons cap-

turées, au sortir de l'hiver, il en était qui mesuraient environ sept à huit centimètres et qui ne pouvaient être que des Salamandres de deuxième année, c'est-à-dire ayant deux hivers et un été de vie terrestre. En outre, aucune d'entre elles ne renfermait d'œufs ni de larves ; et les nombreuses femelles desquelles nous avons pu retirer des larves, ou qui ont pondu spontanément, mesuraient au moins quatorze à quinze centimètres, taille qui ne nous semble pouvoir être atteinte que vers la troisième ou quatrième année.

III

STRUCTURE ET DÉVELOPPEMENT DE LA PEAU

L'étude de la peau de la Salamandre terrestre a tenté de nombreux observateurs qui l'ont décrite soit au point de vue de sa structure générale, soit en particulier pour les organes sensoriels des larves, soit encore pour les glandes à venin des adultes.

Aucun auteur, à notre connaissance, ne s'est occupé de son évolution morphologique, ni de celle de ses glandes. Nous avons donc suivi ce développement dès l'origine, depuis l'embryon pourvu encore de son vitellus jusqu'à l'adulte.

Dans cette étude, nous avons indiqué les modifications que chaque couche subit au cours du développement, relevé quelques points des travaux antérieurs qui ne concordent pas avec nos propres observations, et trouvé des faits nouveaux qu'il nous a paru intéressant de signaler.

Les modifications de structure de la peau étant établies, nous y avons placé les glandes, dont nous avons décrit à part l'évolution.

Chez l'embryon et la larve naissante, la peau se compose d'un épiderme épais et d'un derme mince, fragile, que l'on déchire en partie quand on délamine la peau.

1° ÉPIDERME. — Il comprend deux couches distinctes,

une supérieure, le stratum cornéum, une inférieure, le stratum mucosum, ou corps muqueux de Malpighi.

a) *Le stratum cornéum* (pl. II, fig. 1 et 2, *a*) est constitué pendant toute la vie larvaire par une seule assise de cellules qui forment un épithélium pavimenteux régulier. Leur membrane, finement striée sur ses faces latérales et supérieure, présente en outre sur cette dernière une cuticule qui fixe fortement les couleurs, et une pigmentation très fine qui n'envahit pas les autres faces.

A l'intérieur de chaque cellule de cette couche cornée se trouve un gros noyau remplissant presque toute sa cavité, entouré d'un protoplasme clair et réticulé. L'uniformité de la couche épidermique externe se poursuit sans interruption jusque sur la cornée et les bourgeons glandulaires ; mais au-dessus de chaque organe de la ligne latérale, les cellules s'écartent et ménagent un orifice elliptique qui laisse entrevoir le sommet du cône sensoriel (fig. 2 du texte). Nous n'avons pu déceler dans l'épiderme les cellules en forme de bouteille, décrites par Pfitzner et dont le col, affleurant à la cuticule, mettrait en rapport le stratum mucosum avec l'extérieur.

Cette couche conserve sa configuration embryonnaire pendant toute la vie de l'animal. Par sa souplesse, et l'active division mitosique de ses noyaux, elle se prête à l'accroissement de la larve qui n'en change jamais. Mais, chez l'animal devenu terrestre, elle perd sa souplesse et sa grande faculté d'accroissement. Quand elle devient trop étroite, l'animal s'en sépare par une mue. Celle-ci commence, comme on sait, par le décollement des insertions labiales, et la Salamandre sort de son stratum cornéum par cette unique ouverture en s'aidant, pour effectuer sa mue, de la résistance des parois des anfractuosités où elle se réfugie.

b) *Le stratum mucosum ou corps muqueux de Malpighi*

(pl. II, fig. 1 et 2, *b*) n'est, chez les plus jeunes embryons, formé que d'une seule assise de cellules cylindriques régulières. Il conserve même cette configuration sur certaines régions de la larve, comme les pattes, les branchies, la moitié externe de la nageoire et le bord de la lèvre inférieure. Partout ailleurs, la couche se modifie par apparition précoce de cellules que Leydig a décrites le premier sous le nom de cellules muqueuses (pl. II, fig. 1 et 2, *L*).

Celles-ci se distinguent des cellules cylindriques ordinaires par divers caractères : d'abord leur diamètre qui dépasse trois ou quatre fois celui des cellules voisines, par leur noyau irrégulièrement bosselé et ratatiné toujours situé au milieu de la cellule ; par le contenu de celle-ci formé d'un réseau protoplasmique, entre les mailles et sur les filaments duquel on trouve des granulations libres ; enfin, par une paroi mince, hyaline, que l'osmium et les couleurs d'aniline colorent faiblement. L'hématoxyline au fer rend très apparents le réseau protoplasmique qu'elle colore en gris, et les granulations qui deviennent noires. Elle montre aussi que la membrane propre des cellules n'est pas continue ni pourvue d'un réseau d'épaississement, comme l'indique Langerhans. On peut voir en effet sur la paroi commune à deux cellules contiguës, les filaments du réseau protoplasmique communiquer de l'une à l'autre par les pores de la cloison. Sur celle-ci, on n'aperçoit jamais les côtes ou points saillants, indices d'épaississement. L'apparition des cellules de Leydig modifie profondément l'orientation des cellules cylindriques avoisinantes. Celles-ci se multiplient abondamment comme celles de la couche cornée, par karyokinèse intense ; mais refoulées par le contenu exubérant des cellules muqueuses elles s'incurvent ainsi que leurs noyaux pour se mouler sur ces cellules (pl. III, fig. 1, f).

Les cellules de Leydig n'ont qu'une existence limitée, caractéristique de la vie larvaire ; pendant cette période, elles permettent dans tout le corps muqueux une circulation protoplasmique facile, et maintiennent, ainsi que les stries de la couche cornée, une perméabilité cutanée, très favorable à l'osmose.

Chez la jeune Salamandre nouvellement transformée, on assiste à leur réduction progressive : beaucoup d'entre elles semblent se transformer en cellules pigmentaires ou être envahies par le pigment amorphe qui forme les taches jaunes de la livrée. D'après Widersheim, la plupart subissent une métamorphose régressive qui les ramène à l'état de cellules cylindriques ordinaires. Ces deux évolutions finales sont vraisemblables, d'après la transformation que subit la peau à ce moment. L'abondance des cellules pigmentaires est telle que la peau devient d'un noir opaque, parsemée de taches jaunes d'or ou jaune orangé. En outre, à la section, on ne trouve plus dans la couche muqueuse que des cellules cylindriques d'une seule espèce entre lesquelles s'insinuent des cellules pigmentaires. Le corps muqueux comprend deux assises de cellules cylindriques chez les jeunes ; mais, au fur et à mesure que celles-ci sont mieux adaptées à la vie terrestre, le nombre d'assises augmente, et on en compte de quatre à cinq, irrégulièrement orientées chez l'adulte.

Organes du 6e sens. — L'ensemble épidermique de la larve présente encore, sur les lignes dont nous étudierons la répartition, les organes du 6e sens ou de la ligne latérale (fig. 1).

Chaque organe apparaît en coupe perpendiculaire à la peau, sous forme d'un bouton conique, logé dans une crypte semblable, qui occupe tout l'épiderme. Les cellules qui le composent forment deux assises : l'infé-

rieure repose directement sur le derme ; la seconde, superposée à la première, termine le cône. Chaque cellule du bourgeon sensoriel a la forme d'une poire à grosse extrémité inférieure, et se termine vers le haut

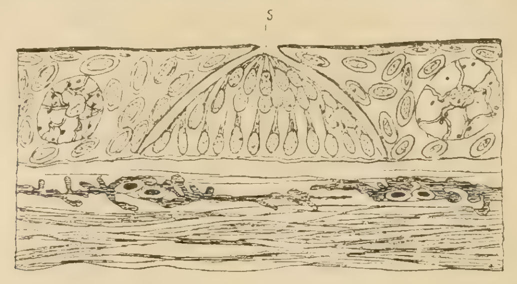


Fig. 1. — Coupe de la peau d'une jeune larve de Salamandre terrestre passant par un organe de la ligne latérale S.

en un bâtonnet cylindrique. Les bâtonnets convergents de l'assise supérieure forment le sommet du cône qui n'atteint pas tout à fait le plan de l'orifice épidermique. De sorte que sur la peau examinée de face, on entrevoit la terminaison mousse et circulaire des bâtonnets et une certaine portion de leur longueur (fig. 2). Mais je n'ai pu apercevoir le flagellum qu'émettrait chaque cône à son sommet, flagellum qui, d'après Leydig, serait visible à la loupe sur les larves vivantes.



Fig. 2. — Orifice épidermique laissant voir dans la profondeur le sommet S d'un organe de la ligne latérale.

Par sa face inférieure, chaque bourgeon sensoriel reçoit une terminaison du nerf vague qui parcourt sous l'épiderme un assez long trajet avant de se terminer.

Ces organes du 6e sens, très développés chez la

larve, régressent peu à peu jusqu'à la fin de la vie larvaire ; on n'en retrouve plus trace sur les jeunes Salamandres nouvellement transformées.

Nous devons enfin signaler dans l'épiderme des embryons et des jeunes larves la présence de *granulations vitellines* très abondantes. On les rencontre partout dans les tissus de l'embryon et de la larve ; dans la peau c'est la région ventrale qui en contient le plus (pl. III, fig. 1, *d*).

Ces granulations envahissent tout le corps muqueux, où leur élection pour les colorants, leurs contours nets, leur réfringence et leur petitesse les font distinguer des grands noyaux plus pâles de la région. Cette réserve nutritive fournit à l'abondante division mitosique de l'épiderme.

2° Derme. Il est constitué au début par un tissu conjonctif lamellaire formant deux couches qui alternent avec deux réseaux vasculo-pigmentaires. Des filets nerveux le parcourent, et se rendent aux glandes et aux organes sensoriels épidermiques.

Il comprend quatre couches distinctes :

a) *La couche conjonctive supérieure*, mince, faiblement colorable, est en rapport direct avec la face inférieure de l'épiderme. Sur sa face profonde sont appliquées irrégulièrement des cellules conjonctives de dimensions très variables.

b) *La couche vasculo-pigmentaire supérieure* est formée par un réseau capillaire dont les mailles sont occupées et traversées par de nombreuses cellules pigmentaires. Cet ensemble coloré par l'hématoxyline et l'éosine forme un élégant réseau mauve qui contraste avec le fond sépia uniforme du pigment.

c) Au-dessous de ce réseau, on trouve la *couche conjonctive inférieure* qui représente la partie la plus épaisse

du derme. Contre ses lamelles, et dans les lacunes qu'elles ménagent, s'étalent de nombreuses cellules fixes du tissu conjonctif. C'est dans son épaisseur qu'apparaissent, comme nous le verrons, les deux espèces de glandes à venin.

On trouve également dans les deux couches conjonctives des fibres élastiques qui insinuent leurs prolongements entre les lames de tissu conjonctif du derme.

d) *La couche vasculo-pigmentaire inférieure* est formée par un réseau capillaire de plus gros diamètre que le premier, mais présentant la même disposition relativement aux cellules pigmentaires qui en comblent les mailles. Cette couche, moins dense, à mailles moins serrées que la supérieure, forme des ondulations multiples entre les tissus sous-jacents et la peau, dont elle marque la limite inférieure.

Dans ces deux couches profondes du derme, avoisinant le réseau vasculo-pigmentaire inférieur, j'ai trouvé une variété très spéciale de cellules que M. le professeur Ranvier a découvertes en 1890 dans les membranes connectives minces des vertébrés (grand épiploon des mammifères, mésentère des Batraciens). Il les a appelées *Clasmatocytes*, pour indiquer leur propriété dominante de se fragmenter (fig. 3). On sait de plus qu'il en a suivi le développement en conservant de la lymphe péritonéale de grenouille dans une cellule de verre fermée. Il a pu voir ainsi tous les intermédiaires entre les leucocytes et les clasmatocytes constitués. Il considère donc ceux-ci « comme des globules blancs, issus des vaisseaux par diapédèse, qui s'arrêtent dans le tissu conjonctif, y perdent leur pouvoir amiboïde, s'y engraissent pour se résoudre ultérieurement en granulations probablement utilisées par l'organisme ». Ce serait une évolu-

tion particulière de certains leucocytes, une sorte de sécrétion par effritement que le professeur Ranvier désigne sous le nom de *clasmatose*. Ces cellules ont un

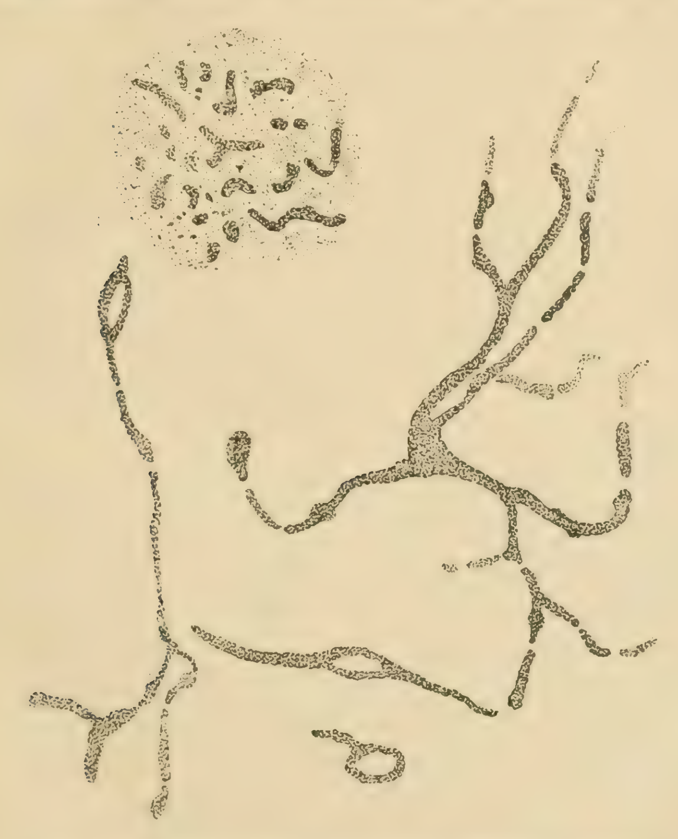


Fig. 3. — Clasmatocytes du derme de la Salamandre terrestre et de sa larve.

gros noyau clair et un protoplasme granuleux. Leurs formes sont capricieuses et variables ; les moins différenciées ressemblent à d'énormes leucocytes, parfois bourgeonnants ; d'autres s'allongent en fuseaux ; les

plus nombreuses ont une forme arborisée dont les prolongements très inégaux, simples ou ramifiés, s'étendent dans toutes les directions, sans s'anastomoser entre eux ni avec les voisins. Ces prolongements protoplasmiques granuleux sont moniliformes, fragmentés en petits bâtonnets, en petites sphères, et se terminent généralement par un renflement ovoïde ou sphérique. A un stade plus avancé de leur évolution le noyau disvaraît, envahi par les granulations protoplasmiques voisines, et toute la cellule se résout ainsi en une masse granuleuse qui conserve d'abord la forme rameuse du clasmatocyte, puis s'effrite définitivement. On trouve ainsi sur certaines régions du derme des constellations variées, formées de fragments isolés, ou des amas de granulations extrêmement fines, des nébuleuses, qui n'ont conservé de leur état cellulaire antérieur que leur élection pour certains colorants.

Ces clasmatocytes fixent en effet avec une grande intensité certains colorants, comme le violet 5 B (Ranvier), le bleu de Unna et la thionine, comme je l'ai constaté. Sous l'action de ces réactifs, le protoplasme et ses prolongements granuleux se colorent en un violet vif, tirant sur le rouge, tandis que le noyau reste teinté en violet bleu. Ce caractère, ainsi que leur dimensions énormes qui atteignent un millimètre chez la Salamandra maculosa, les distinguent à première vue des nombreuses cellules pigmentaires de la région.

Leur nombre est très grand ; ils infiltrent toute la région profonde du derme, qu'ils sillonnent de leurs prolongements. On les rencontre dans ce tissu à toutes les phases de la vie de l'animal : chez l'embryon pourvu encore de son vitellus, chez le têtard pendant toute la vie larvaire ; on les retrouve encore chez les jeunes nouvellement transformées ainsi que chez l'adulte, où,

du fait des mues répétées, la peau conserve une grande activité vitale.

Non seulement ils infiltrent le derme, comme je l'ai montré ; mais tout le tissu conjonctif de l'animal, principalement au voisinage des vaisseaux, ce qui témoigne en faveur de l'origine que leur attribue le professeur Ranvier.

Leur grande abondance dans le tissu conjonctif périvasculaire, leurs dimensions considérables, leur élection pour certains colorants, permettent de les déceler non seulement dans le derme vu à plat, mais encore sur les coupes en séries de la peau et des autres tissus. C'est ainsi que j'ai pu les apercevoir autour des glandes à venin, infiltrant le réseau vasculaire qui entoure la membrane propre.

Pour en suivre les prolongements, il est toutefois plus commode d'examiner à plat la peau translucide des larves, en explorant les diverses régions du derme. On étale à cet effet, la peau délaminée sur une lame de verre, la face dermique tournée vers le haut, on fixe et on colore par la méthode de Ranvier (acide osmique à 1 p. 100 et violet 5 B).

Mais plusieurs autres méthodes permettent d'obtenir de bonnes préparations, que l'on peut monter au baume et conserver. Parmi les méthodes que j'ai employées, la suivante m'a fourni de très bons résultats : on fixe la peau d'une larve par l'acide picronitrique pendant quatre à cinq minutes, puis on enlève le réactif fixateur par l'acool à 70°, plusieurs fois renouvelé, et on surcolore par le bleu de Unna, non étendu. Lorsque la peau a pris une coloration bleue, et est devenue très opaque, ce qui demande une dizaine de minutes, on déshydrate et on décolore partiellement par l'alcool absolu, qu'on laisse tomber goutte à goutte sur la pré-

paration ; c'est la phase délicate du procédé : il faut arrêter la décoloration lorsque le fond général de la peau est devenu bleu clair, et les clasmatocytes rouge violacé. On éclaircit ensuite par l'essence de girofle, on lave rapidement au Xylol, et on monte au baume.

Ce procédé a l'avantage de rendre très nets les détails des clasmatocytes, à cause de la métachromasie qu'il fournit ; en outre, il évite le montage à la glycérine dans lequel les colorants de choix diffusent toujours, et permet une conservation indéfinie des préparations.

J'ai obtenu la même élection pour le bleu de Unna avec d'autres réactifs fixateurs, comme l'acide azotique à 4 p. 100, l'acide picrosulfurique, l'alcool à 95°, et les liquides chromo-acéto-osmiques de Flemming et de Lindsay.

Si l'on emploie comme fixateur l'acide osmique à 1 p. 100, il faut, pour obtenir la métachromasie, substituer la thionine au violet 5 B ou au bleu de Unna.

Les faits précédents montrent la présence de clasmatocytes dans un organe où ils n'avaient pas été signalés ; leur existence en grand nombre dans la peau et autour des glandes, où ils constituent un des termes ultimes de l'évolution des globules blancs, permet de penser qu'ils jouent un rôle important dans les phénomènes dont la peau est le siège.

Les couches successives du derme, que nous venons d'étudier chez la larve, sont beaucoup mieux visibles en surface qu'en épaisseur, car les cellules pigmentaires et les clasmatocytes, bien que très ramifiés, s'étalent surtout en nappes. Il en est de même des réseaux capillaires et des nerfs qui parcourent souvent un long trajet intra-dermique avant d'arriver aux organes qu'ils desservent.

Pendant toute la vie larvaire, le derme se modifie peu ; même chez l'adulte, il conserve son aspect général ; mais il est devenu quatre à cinq fois plus épais que l'épiderme. En outre ses deux couches vasculo-pigmentaires se sont fusionnées, par invasion graduelle de la couche conjonctive inférieure par les cellules pigmentaires. Au-dessous de cette couche unique vasculo-pigmentaire, une couche conjonctive lamelleuse épaisse s'est développée, unissant la peau aux plans musculaires superficiels.

En résumé, chez la jeune Salamandre nouvellement transformée, la peau acquiert peu à peu, dans son ensemble, les caractères qu'elle aura chez l'adulte. Les organes de la ligne latérale disparaissent, et les cryptes qui les logeaient se comblent par évolution des cellules primitivement sensorielles en cellules pyramidales indifférentes. Les glandes à venin ont achevé leur développement morphologique et leurs fins canaux excréteurs criblent l'épiderme. Le changement le plus apparent qui survienne à ce moment est l'extraordinaire invasion de l'épiderme, jusque-là translucide, par les cellules pigmentaires qui lui communiquent une couleur noire opaque. Dans cette invasion, les taches claires que présentait la robe de la larve sont ménagées ; mais il se dépose à l'intérieur des cellules qui leur correspondent un pigment dont la couleur varie du jaune d'or pâle au jaune orangé, bien différent de celui qui fait partie intégrante des cellules pigmentaires. Ce pigment est en effet soluble, comme un corps gras ou une résine, dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les essences, tandis que le pigment noir des cellules pigmentaires résiste à ces réactifs. La jeune Salamandre a acquis sa livrée définitive, que les mues rafraîchissent de temps en temps comme chez l'adulte. Chez l'une comme chez

l'autre, la peau comprend à ce moment (pl. IV, fig. 5 et 6) :

Un *épiderme* très homogène, à couche cornée caduque, et à corps muqueux opaque, traversé par les conduits excréteurs des glandes ;

Un *derme* formé luï-même de trois couches dont nous avons vu l'évolution ;

La couche conjonctive supérieure en contact direct avec le stratum mucosum ;

La couche vasculo-pigmentaire, unique, qui entoure les glandes, et qui est bourrée de clasmatocytes ;

Enfin la *couche conjonctive inférieure* dans laquelle plongent les acini glandulaires.

IV

ORIGINE, DÉVELOPPEMENT ET STRUCTURE DES GLANDES A VENIN

C'est dans la région moyenne du derme, si riche en clasmatocytes, et comprise entre les deux réseaux capillaires, qu'apparaissent, de la même manière, deux espèces de glandes à venin.

Toutefois, pendant la plus grande partie de la vie aquatique, il n'existe dans la peau des larves qu'une seule espèce de glandes, les glandes à venin granuleux ou glandes granuleuses.

La seconde catégorie de glandes à venin sécrète un liquide muqueux, assez fluide et dépourvu de granulations ; nous les appellerons glandes muqueuses, bien que leur sécrétion n'humecte l'épiderme que d'une manière très intermittente, et dans certaines conditions. Ces glandes n'apparaissent dans la peau qu'à la fin de la vie larvaire ; nous suivrons donc dans notre étude l'ordre chronologique du développement.

Glandes granuleuses.

I. Leur répartition par rapport aux organes de la ligne latérale. — L'embryon, pourvu encore de son vitellus, possède déjà des glandes à venin réparties, dans leurs lignes générales, comme chez l'animal adulte.

Ces glandes sont visibles à l'œil nu sur la région médiane du dos, où leur ensemble forme une double ligne pointillée sombre qui tranche nettement sur le fond gris jaune du tégument.

En délaminant la peau de l'embryon, l'étalant sur une lamelle et la colorant, on décèle d'autres groupes de glandes que l'examen direct de l'animal entier n'avait pas montrés, et on peut explorer commodément au microscope et de face les plans successifs de la peau.

Parmi les divers procédés que nous avons employés, en faisant varier fixateurs et colorants, temps de fixation et de coloration, c'est le suivant qui, appliqué soit aux embryons, soit aux larves de tous âges, nous a donné les meilleurs résultats.

On fixe les jeunes animaux vivants par l'acide picro-sulfurique qu'on laisse agir pendant une heure environ. Ayant enlevé par l'alcool à 70°, plusieurs fois renouvelé, le liquide fixateur, on délamine la peau de l'animal, on l'étale sur une lame de verre, de façon à voir d'en haut la face profonde ; on colore ensuite par l'hématoxyline et l'éosine, et on monte au baume. Sur les préparations ainsi obtenues, les figures de karyokinèse, si nombreuses dans la peau des larves, montrent leurs filaments colorés en violet sombre, presque noir, les grandes cellules de Leydig forment un fond général bleu clair avec protoplasme rose (pl. III, fig. 1), la pigmentation naissante est saisie dès son apparition. On aperçoit enfin deux sortes de taches ressortant en violet plus ou moins vif sur le fond clair de la peau. Ces taches se distinguent aussitôt par leur forme, leurs dimensions et la différence d'intensité de leur coloration : les unes elliptiques, assez grandes auxquelles on voit aboutir des rameaux nerveux, ce sont les organes de la ligne latérale ou du sixième sens, décrits par Leydig ; les autres, arrondies,

plus petites, plus fortement colorées sont les glandes à venin embryonnaires.

Glandes à venin et organes de la ligne latérale affectent certains rapports de topographie qu'il est bon d'indiquer avant de suivre le développement des glandes sur lequel nous nous proposons d'insister plus particulièrement.

Chez l'*embryon*, les organes de la ligne latérale sont répartis suivant certaines lignes qui délimitent assez bien sur la peau, le ventre, le dos, les flancs, ainsi que certaines régions de la tête. Leur répartition a été signalée dans ses traits généraux, pour les Batraciens, par Malbranc ; mais non dans les rapports qu'ils affectent par rapport aux glandes. Leurs lignes forment des cadres de distribution aux glandes à venin, et les organes du sixième sens y sont orientés toujours de façon que leur grand axe coïncide avec la ligne elle-même (fig. 4, 5, 6). Sur le tronc et sur la queue, il existe deux de ces lignes parallèles entre elles, ainsi qu'à l'axe longitudinal du corps :

1° *La ligne latérale inférieure (li)* qui s'étend de la racine de la patte postérieure à celle de la patte antérieure. Elle comprend une douzaine d'organes environ, c'est-à-dire un par myomère. Cette ligne et sa symétrique limitent la face ventrale du corps. Au-dessus d'elle se trouve le flanc.

2° *La ligne latérale supérieure (ls)* marque la limite de séparation entre le dos et le flanc, qui se trouve ainsi compris entre les deux lignes latérales inférieure et supérieure, tandis que le dos est compris entre les deux lignes latérales supérieures.

La ligne latérale supérieure s'étend sur toute la longueur du corps, depuis l'extrémité de la queue, où elle s'arrête sans empiéter sur la nageoire caudale, jusque

sur la région postérieure de la tête, et va aboutir en divergeant depuis le cou vers l'angle postérieur de l'œil. Elle présente, comme la ligne latérale inférieure, un organe par myomère.

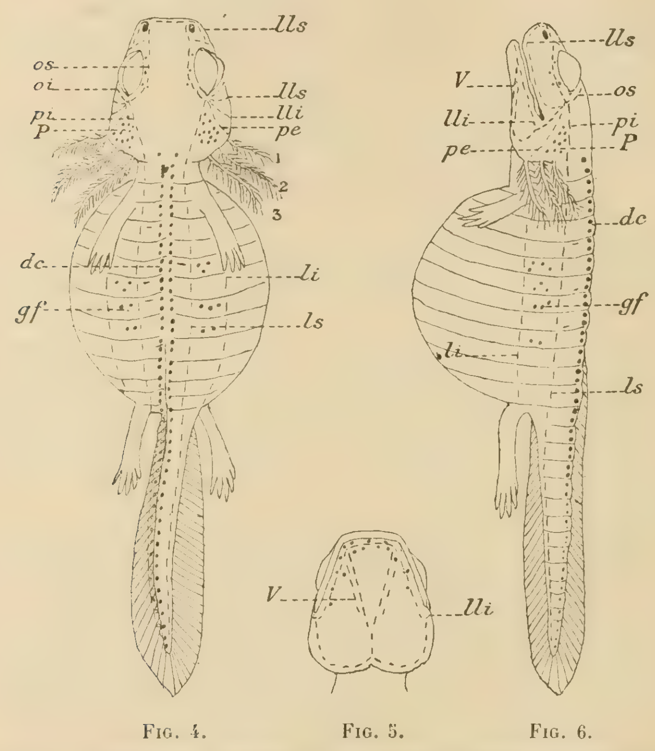


Fig. 4. Fig. 5. Fig. 6.

Embryon de Salamandre terrestre grossi 4 fois. Schéma de la répartition des glandes granuleuses (·), et des organes de la ligne latérale (—). Fig. 4, face dorsale ; fig. 5, menton ; fig. 6, face latérale.

Des territoires cutanés que circonscrivent ces deux lignes, le dos, la queue et les flancs sont seuls pourvus de glandes : ventre, pattes, branchies, nageoire caudale, ne possèdent ni glandes, ni organes du sixième sens.

Les glandes de la région dorsale apparaissent les premières chez l'embryon ; elles forment sur la ligne médiane du dos deux rangées parallèles, depuis le cou, où elles disparaissent d'ordinaire brusquement, jusqu'à l'extrémité de la queue, longeant, dans cette région, la base de la nageoire, sans empiéter sur elle *(dc)*.

Ligne latérale supérieure et ligne glandulaire médiane, à peu près parallèles dans la région dorsale, se rapprochent à partir de la racine de la queue, et convergent, sans toutefois se couper, vers un même point situé à un millimètre environ de l'extrémité caudale.

Sur les flancs, la plupart des myomères possèdent déjà de une à quatre glandules disposées en arcs entre les deux lignes latérales *(gf)*. Elles sont beaucoup moins développées que celles du dos, et parfaitement cantonnées, tandis qu'il existe quelques organes de la ligne latérale épars sur la région dorsale, plus ou moins près des glandules médians. Le grand axe de ces organes est toujours orienté perpendiculairemnt aux lignes latérales.

Sur la tête, les lignes de distribution des organes du sixième sens se montrent un peu plus nombreuses et d'orientation plus variée. On peut les considérer comme émergeant toutes de l'angle postérieur de l'œil : en arrière et en dedans, nous trouvons d'abord le prolongement de la ligne latérale supérieure, déjà signalé, et qui passe un peu en dedans de la racine de la troisième branchie ; c'est *la ligne parotidienne interne (pi)*.

En arrière et en dehors, une deuxième ligne se dirige vers la première branchie, délimitant ainsi, avec la ligne précédente et la ligne d'insertion branchiale, un espace triangulaire à sommet antérieur. C'est la ligne *parotidienne externe (pe)*. Le triangle prébranchial ainsi délimité est le lieu d'apparition d'un groupe de glandules

qu'on n'aperçoit pas encore chez les plus jeunes embryons, mais qui ne tardent pas à se développer, car nous les avons observées chez des embryons dont le vitellus était réduit de moitié environ. Ces glandules prennent un grand développement chez l'adulte ; elles y deviennent la glande parotide *(P)* formée en réalité par la confluence d'une vingtaine de grosses glandes.

Deux autres lignes d'organes se dirigent en avant en contournant le globe de l'œil, l'une au-dessus, c'est la *ligne orbitaire supérieure (os)*, l'autre au-dessous : *ligne orbitaire inférieure (oi)*, se réunissent au niveau de l'angle interne de l'œil en une seule ligne qui aboutit au bord libre de la lèvre supérieure, un peu en dedans de l'orifice externe des fosses nasales.

Entre cette sorte de lunette et l'œil, se trouvent disséminées quelques glandules.

Une cinquième ligne : *ligne labiale supérieure (lls)* se dirige vers la commissure labiale, où elle se réfléchit pour suivre le bord de la lèvre supérieure et former à celle-ci, avec sa symétrique, une bordure complète.

Une dernière ligne : *ligne labiale inférieure (lli)* partant du même point, se dirige en arrière de la commissure, et se bifurque un peu au-dessus de celle-ci : une branche suit le bord de la lèvre inférieure, tandis que l'autre se dirige en arrière et contourne le rebord operculaire. Toutes deux s'avancent jusque sur la ligne médiane où elles joignent leurs symétriques, délimitant ainsi la surface du menton.

De la région médiane operculaire part enfin une série d'organes affectant la forme d'un *V* ouvert en avant, dont chaque branche aboutit à la lèvre inférieure ; c'est le *V mentonnier (V)* dont les branches sont, dans leur partie terminale, formées chacune de deux rangées d'organes.

Quelques glandules sont disposées de part et d'autre de la ligne labiale inférieure, plus nombreuses sur le bord antérieur du menton que sur les parties latérales, où elles ne dépassent guère l'intersection des branches du *V* mentonnier avec la ligne de bordure.

Ainsi, sur la tête de l'embryon, lignes parotidiennes, lignes orbitaires, lignes labiales, *V* mentonnier, règlent comme les deux lignes latérales du corps la topographie des glandes à venin.

Larve. — Au moment de la naissance, l'ensemble glandulaire, précédemment décrit dans ses rapports de position avec les organes du sixième sens, se trouve augmenté : le nombre des glandes labiales, des glandes des flancs s'est accru, celui des glandes dorsales et parotidiennes restant à peu près fixe. Mais il apparaît en outre sur la face ventrale du corps, au voisinage des plis de flexion des membres, de nouveaux groupes de glandules (fig. 7, *gv*) ; la queue s'enrichit d'une seconde ligne glandulaire qui longe la nageoire caudale dans sa région inférieure *(ei)*, comme la ligne dorsale l'accompagne dans sa moitié supérieure.

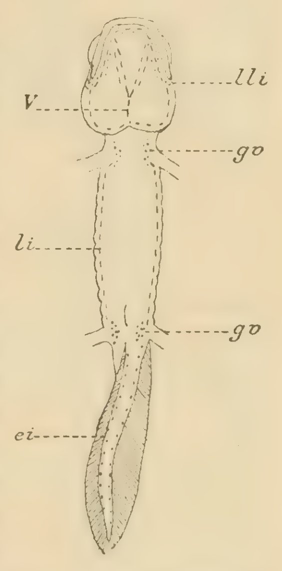


Fig. 7. — Face ventrale de larve de Salamandre terrestre, grossie 2 fois. Schéma de la répartition des glandes granuleuses (·) et des organes de la ligne latérale (—).

A la fin de la vie larvaire, la face externe des membres se munit à son tour de quelques glandes ; il ne reste plus que la face interne des membres, la partie de la face ventrale comprise entre les lignes latérales inférieures qui

n'aient pas été envahies ; de telle sorte que la larve âgée de cinq à six mois, sur le point de se transformer, présente, quant aux glandes à venin granuleux, une topographie identique, au nombre de glandes près, à celle de l'adulte (fig. 8).

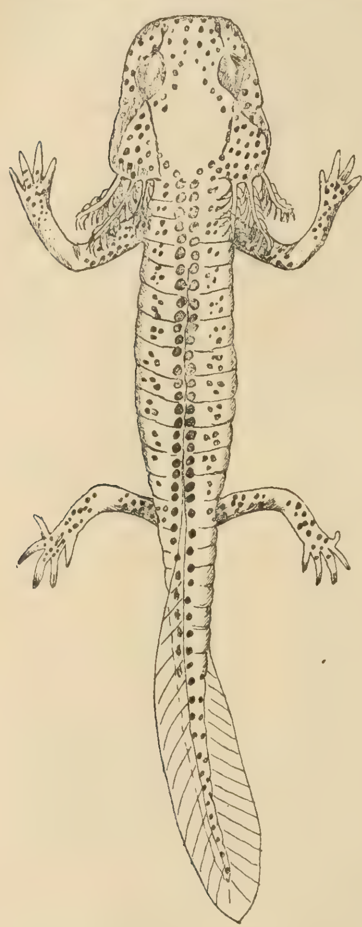


Fig. 8. — Larve de Salamandre terrestre sur le point de se transformer, grossie 2 fois. — Schéma de la répartition des glandes granuleuses.

Jeune Salamandre nouvellement transformée. — Dès que la larve est devenue jeune Salamandre, à robe noire tachetée de jaune, on distingue aisément, dans les différents groupes de glandes, celles qui prennent le plus grand développement. Elles forment alors une légère saillie arrondie sous la peau, l'orifice externe de leur canal excréteur, nouvellement formé, s'ombilique et tranche fortement en noir sur les taches jaunes des parotides et des membres.

Adulte. — Au fur et à mesure que la jeune Salamandre grandit, le nombre de glandes à venin granuleux augmente encore. Chez l'adulte, ces glandes sont réparties un peu partout, sauf à la face

interne des membres, sur la partie du ventre comprise entre les racines des membres, sur la région moyenne du menton, régions où l'on rencontre exceptionnellement quelques rares glandules disséminées parmi les nombreuses glandes à venin muqueux prédominantes.

Dans cette diffusion si grande, les groupes apparus les premiers restent néanmoins plus importants par le nombre et surtout par le volume de leurs éléments : ceux de la région parotidienne, en particulier, forment de chaque côté de la tête, en arrière de l'œil, un bourrelet en forme de croissant, convexe en dehors, qui élargit beaucoup la tête de l'animal ; au niveau des flancs, les glandes confluentes et volumineuses exagèrent les saillies persistantes des myomères ; sur la face externe des pattes, les masses glandulaires forment d'épais coussins qui changent complètement l'allure gracile qu'elles avaient chez les larves et chez les jeunes.

II. Développement et structure des glandes granuleuses. — En suivant les lignes de distribution précédemment indiquées, on voit, dans la région moyenne du derme (pl. II, fig. 1, *d*), au point où se formera une glande, une cellule fixe du tissu conjonctif grossir de manière à doubler presque de volume. Son noyau subit bientôt la division indirecte, comme en témoignent les mitoses qu'on y distingue. Ce mode de multiplication se poursuivant sur les deux cellules filles, puis sur celles qui en résultent, on a un bourgeon plein, formé de cellules toutes semblables entre elles. Leurs noyaux se colorent fortement en violet par l'hématoxyline alunée, en rouge vif par la safranine, et en gris violacé par l'hématoxyline au fer (pl. II, fig. 2, *d*) et (pl. III, fig. 1, *a*, *b*).

Ce bourgeon refoule vers l'extérieur le réseau vasculo-pigmentaire, la lame dermique supérieure, ainsi que

l'épiderme ; vers le bas, il s'enfonce dans le derme qui lui constitue ainsi de toutes parts une membrane d'enveloppe primitive.

Dès que la division indirecte cesse dans le bourgeon, il y a différenciation de ses cellules et formation d'une cavité glandulaire.

Les cellules périphériques s'aplatissent, ainsi que leurs noyaux, sur les cellules centrales, se mettent en contact intime par leurs bords et forment une membrane continue qui deviendra la membrane propre de la glande (pl. III, fig. 2, 3, *a*). Vers le pôle le plus voisin de l'épiderme, la couche des cellules aplaties, futures fibres musculaires, forme une sorte de calotte plus épaisse au centre que sur les bords, à noyaux réfringents et peu colorables (pl. III, fig. 3, *d*).

A l'intérieur de cette membrane, les cellules centrales se répartissent de façon à occuper surtout le fond du cul-de-sac glandulaire, sans envahir la paroi supérieure qui correspond à la calotte.

Ces cellules sont réduites à leurs noyaux appliqués directement sur la membrane, et plongeant dans un protoplasme commun, réticulé, qui remplit la cavité glandulaire.

Les noyaux ne forment pas un revêtement épithélial continu et homogène, comme dans la plupart des glandes. Ceux du fond, petits et inégalement développés, sont des noyaux d'attente, probablement destinés à pourvoir à la continuité de la sécrétion (pl. III, fig. 2, *c*). Quelques-uns, au voisinage de l'équateur, prennent de grandes dimensions, de manière à atteindre trois ou quatre fois le diamètre des autres, et fixent fortement les colorants. Leur contenu devient très granuleux, et sur leur surface libre, on ne tarde pas à voir apparaître des granulations réfringentes, qui refoulent le proto-

plasme réticulé commun (le syncytium de Drasch), et s'en forment une membrane, elle-même réticulée (pl. III, fig. 2 et 3, *b* ; fig. 4, *s*).

Autour de chaque noyau en travail, se trouve donc une sorte de sac qui s'applique sur la membrane propre de la glande, et qui est bourré de granulations réfringentes. Le plus souvent, ces sacs à granulations ou à venin granuleux, présentent à leur base deux noyaux jumeaux qui proviennent d'une division directe (pl. III. fig. 6, *s*). C'est à cause de cet aspect qui rappelle, en effet, celui d'une cellule à contenu très granuleux, que quelques auteurs considèrent ces sacs à venin comme un épithélium glandulaire normal.

Mais qu'ils soient isolés ou géminés, les noyaux actifs présentent dans leur intérieur des granulations qui ont les mêmes dimensions et le même aspect que celles du sac extérieur. La coloration seule en varie, ce qui tient probablement à une maturité imparfaite des grains.

En outre, quelques sacs semblent dépourvus de noyaux : à la place de celui-ci, on trouve un amas granuleux coloré encore comme le noyau, mais s'estompant sur les bords pour passer insensiblement à la teinte ordinaire des granulations libres ; ou il ne reste plus que quelques granulations éparses colorées comme l'était le noyau.

Ces particularités, jointes à d'autres que nous signalerons dans un autre chapitre, me font penser que la sécrétion granuleuse des glandes spécifiques est élaborée par le noyau qui l'émet, d'une manière intermittente, par les points libres de sa surface, ainsi que dans ses vacuoles.

On voit, par tout ce qui précède, qu'à la fin de la vie larvaire, la glande granuleuse n'est encore qu'une glande

close contenue dans le derme, et tangente seulement à l'épiderme.

Elle comprend à ce moment :

1° Une enveloppe péri-glandulaire.

2° Des tissus propres.

Les tissus péri-glandulaires sont, en les considérant de l'extérieur vers l'intérieur :

1° *La membrane primitive* qui résulte du refoulement des lames du derme par le bourgeon glandulaire ;

2° *Le réseau vasculo-pigmentaire* qui entoure intimement la glande et double le derme.

Quant aux tissus intrinsèques de la glande, ils comprennent :

1° *Une membrane propre*, nucléée, à noyaux très aplatis, colorables par les réactifs. Les cellules de cette membrane sont des fibres musculaires lisses embryonnaires ; elles forment sur le pôle de la glande tangent à l'épiderme, une calotte épaisse à beaux noyaux clairs (pl. III, fig. 4 et 5).

2° *Un protoplasme réticulé* dans la périphérie duquel plongent les noyaux et les sacs à venin, et qui contient dans ses mailles un suc hyalin ne se colorant pas. On peut d'ailleurs vérifier que ce réticulum protoplasmique ne résulte pas d'un artifice de préparation en le comparant sur les mêmes coupes au protoplasme floconneux, et à l'épithélium continu des glandes muqueuses voisines. C'est donc avec raison que Drasch fait de ce protoplasme un syncytium.

3° *Des noyaux et des sacs à venin.* Les noyaux qu'on rencontre dans le protoplasme commun sont de deux sortes : les uns petits, appliqués directement sur la membrane sont les noyaux au repos, les noyaux d'attente et de réserve pour plus tard. Les autres sont les gros noyaux en activité, entourés d'un sac à venin, rempli de granulations.

Dans ces jeunes glandes, les réactifs histo-chimiques donnent les mêmes colorations que chez l'adulte. En particulier, sur les pièces colorées au picrocarmin, la membrane propre, la membrane des sacs à venin, les noyaux et leurs granulations sont colorés en rouge ; le protoplasme en rose, tandis que les granulations libres des sacs sont colorées en jaune.

Formation d'un canal excréteur. — Chez la jeune Salamandre nouvellement transformée, la structure des glandes granuleuses reste la même.

Toutefois les glandes les plus développées comme celles du dos et de la région parotidienne acquièrent un canal excréteur. Celui-ci se forme secondairement par un mécanisme inaccoutumé et que l'on saisit très bien sur les coupes en séries.

On voit, en effet, au fur et à mesure que l'acinus grandit et se distend par l'abondance de la sécrétion, son pôle supérieur se rapprocher de l'épiderme. Dans la compression qui en résulte, les éléments les moins résistants disparaissent ou s'écartent de la région la plus comprimée ; du côté de l'épiderme, ce sont les cellules de Leydig qui deviennent cylindriques et se tassent ; dans le derme, c'est la membrane primitive, ainsi que l'assise vasculo-pigmentaire qui sont refoulées à quelque distance, et forment un anneau autour du pôle supérieur de la glande. La face supérieure de la calotte arrive ainsi en contact direct avec la face inférieure de l'épiderme. C'est par elle que va débuter la formation du canal excréteur. Cette calotte comprend une assise externe de fibres lisses qui contractent adhérence avec l'épiderme et prennent point d'appui sur lui ; puis une ou deux assises internes formées de fibres disposées en cercles concentriques et rapprochées. On a ainsi une sorte d'écran musculaire et élastique séparant

l'épiderme du contenu de la glande. Sous l'influence de la pression continue due à la sécrétion glandulaire, et peut-être aussi aux premières contractions de la membrane propre, on voit les fibres centrales de la calotte s'écarter, de façon à transformer en une sorte d'iris l'écran formé par le muscle orbiculaire de la calotte. La sécrétion arrive ainsi au contact de la face inférieure de l'épiderme (pl. IV, fig. 1 *k*). Dans l'épaisseur de celui-ci, et d'ordinaire suivant un trajet rectiligne, on voit apparaître un mince cylindre de gélification, qui intéresse seulement la zone moyenne des cloisons des cellules épidermiques. La gélification débute vers la profondeur et progresse jusqu'à la cuticule qui cède la dernière (pl. IV, fig. 2, *k*) et (pl. V, fig. 1, *k*).

Les parois du canal ainsi constitué se pourvoient d'une cuticule comme la surface libre de l'épiderme.

Le canal excréteur se forme donc de l'intérieur vers l'extérieur, après développement complet de l'acinus, par écartement des fibres centrales de la calotte et gélification de la partie moyenne des cloisons intercellulaires de l'épiderme. Cette formation est identiquement la même pour les glandes muqueuses, de sorte que nous le rappellerons simplement, sans y insister.

Lorsque le venin ne distend plus la glande, c'est-à-dire quand cesse la contraction de la membrane propre, les fibres lisses du muscle orbiculaire reviennent à leur position première, et ferment l'orifice inférieur du canal. On voit en effet un grand nombre de glandes, dont le canal excréteur, bien constitué et libre, est fermé à la partie inférieure par les fibres de la calotte. Il en résulte que dans ces glandes, l'excrétion n'est jamais qu'intermittente, bien que la sécrétion soit continue (pl. IV, fig. 3, *k*).

On voit, par ce qui précède que la glande granuleuse

des jeunes Salamandres est aussi développée au point de vue de sa structure que celle de l'adulte. Cependant, son contenu, quoique granuleux est, comme nous le verrons, encore inactif, il n'y a donc pas parallélisme absolu entre le développement morphologique de la glande et l'activité de sa sécrétion.

Chez l'adulte la glande granuleuse conserve sa forme antérieure de glande acineuse simple, à canal excréteur fin et court, et à acinus globuleux.

1° *Le canal excréteur* formé comme je viens de l'indiquer, s'évase par son pore externe, et tout autour de cet orifice, il se forme, pour les plus grosses glandes, un épais bourrelet de cellules cylindriques, qui sert de point d'appui, pendant la contraction, aux fibres les plus externes de la membrane propre (pl. IV, fig. 5 et 6). Ce canal est tout entier épidermique, et également fermé dans l'intervalle des excrétions par le muscle orbiculaire de la calotte.

2° *L'acinus* occupe la plus grande épaisseur du derme ; il est formé des mêmes parties essentielles que chez les jeunes, mais dont quelques-unes présentent des modifications intéressantes que nous devons signaler.

Lorsqu'on dissèque avec soin l'une de ces glandes, après avoir enlevé l'épiderme et par conséquent le canal excréteur, il reste toujours, adhérant à la membrane propre de l'acinus, un ensemble de tissus péri-glandulaires, que l'on peut, d'après mes procédés d'étude, décomposer ainsi, en procédant de dehors en dedans :

1° *Une enveloppe primitive dermique* à lames rapprochées et comprimées par l'expansion graduelle de la glande. Cette enveloppe ne se distingue pas nettement vers l'extérieur des autres couches du derme ; en dedans elle est plus adhérente à la couche sous-jacente dont

on ne peut la séparer par la dissection. Nous avons vu comment la compression l'avait fait disparaître dans la zone avoisinant le canal excréteur.

2° *Une couche vasculo-pigmentaire* très homogène, et qui paraît intimement appliquée sur la glande au repos. Pour étudier l'ensemble du réseau, nous avons coupé la glande préalablement fixée à l'acide osmique par un plan équatorial, et étalé les deux calottes sur une lamelle, à l'aide d'incisions marginales. Sur de telles préparations colorées à l'hématoxyline alunée et à l'éosine, on voit un élégant réseau mauve formé par les capillaires, et contenant des globules sanguins à protoplasme rose, à noyau bleu. Le tout ressort sur le fond brun, formé par l'enchevêtrement des cellules pigmentaires. Celles-ci laissent transparaître en quelques points la membrane musculaire sous-jacente.

Autour de la base du canal, le réseau vasculo-pigmentaire s'écarte, comme le développement nous l'a montré et forme un cercle irrégulier au centre duquel on aperçoit les fibres musculaires externes de la calotte. Si dans ce mode d'étalement, on colore par le bleu de Unna, on peut observer les volumineux clasmatocytes qui infiltrent la couche vasculo-pigmentaire péri-glandulaire.

3° *Une couche conjonctive lamelleuse et élastique* très mince, indécelable sur la glande au repos. Elle est liée au fonctionnement de la membrane propre, et n'apparaît qu'au moment où celle-ci achève son évolution. Quoi qu'il en soit, on ne la distingue bien chez l'adulte que sur les glandes à l'état de contraction. Pour mettre celles-ci en contraction, il suffit de chloroformer l'animal. On prélève rapidement une région très glandulaire comme la parotide, et on la fixe sur les coupes de la région ; on saisit toujours une ou plusieurs glandes que

le chloroforme a excitées, parmi les autres sur lesquelles il n'a pas encore agi.

On voit alors, quels que soient le fixateur et le colorant employés, toute la glande contractée, laisser un intervalle entre elle et le réseau vasculo-pigmentaire, qui reste fixé à la cavité dermique par la plus grande partie de sa surface (pl. V, fig. 3, *g*). Cet intervalle, en forme de croissant, diminue au fur et à mesure qu'on se rapproche du fond de la glande vers son pôle supérieur. En l'examinant sur des coupes convenablement colorées, on voit qu'il est parcouru par des lames conjonctives et des fibres élastiques qui relient la membrane propre au réseau capillaire. Cette couche lamelleuse, extrêmement souple et élastique, se prête à toutes les variations de volume du sac glandulaire, et guide le retour de celui-ci vers le réseau lorsque cesse la contraction.

4° *Nerfs.* — Ajoutons à cet ensemble de tissus extrinsèques les nerfs glandulaires dont la physiologie montre l'existence et l'origine, mais dont les terminaisons nécessitent à elles seules une étude spéciale que nous n'avons pas entreprise dans ce premier travail.

Le tissu propre de l'acinus se compose d'une membrane propre, et d'un protoplasme commun, et de noyaux libres ou entourés de sacs à venin.

1° *La membrane propre*, d'épaisseur à peu près uniforme, avec son renforcement supérieur en calotte, est constituée par des fibres musculaires lisses, orientées pour la plupart suivant des méridiens de la glande. Entre leurs bords d'insertions, se trouvent de minces fentes, qui favorisent la circulation plasmatique et la migration des globules blancs. On aperçoit nettement cette disposition des fibres lisses de la membrane, et ses défauts, sur les coupes voisines d'un plan tangent,

ainsi qu'à travers les mailles du réseau vasculaire. Mais il vaut mieux, si l'on veut se rendre un compte exact de la disposition des fibres, employer le procédé de Drasch. Cet auteur fixe les glandes disséquées par l'acide azotique à 5 p. 100, et colore le tout par le picrocarmin. Il dissocie ensuite à l'aiguille les différentes couches du glomérule glandulaire, étale ces couches sur une lamelle et les examine séparément. Le procédé donne de très bons résultats en ce qui concerne les couches très homogènes et très résistantes comme le réseau vasculo-pigmentaire et la membrane musculaire dont il a permis à l'auteur une description minutieuse ; mais il fait apparaître dans les couches dermiques lamelleuses des divisions artificielles que ne justifient pas les procédés qui ménagent les rapports normaux des tissus. C'est ainsi que Drasch a pu décrire en dehors de la membrane musculaire quatre enveloppes successives que l'on peut aisément, comme nous l'avons fait, réduire à trois, quant à leurs fonctions et à leur structure.

La membrane propre de la glande est donc en même temps une membrane musculaire, contractile, fermée, à l'état de repos, par le muscle orbiculaire de la calotte.

Cette disposition permet de résumer en quelques lignes le mécanisme de l'excrétion, sur lequel nous reviendrons d'ailleurs dans l'étude physiologique.

Lorsque ses fibres lisses sont excitées, soit directement par action chimique ou mécanique, soit indirectement par l'intermédiaire du système nerveux, elles entrent en contraction ; la membrane comprime son contenu, en prenant point d'appui sur le bourrelet épidermique, qui se déprime en entonnoir (pl. V, fig. 3). Le venin, pressé du fond vers l'orifice, écarte les fibres du muscle orbiculaire de la calotte, force pour ainsi dire l'étroit passage et s'échappe au dehors. Peut-être,

à cette action mécanique, doit-on ajouter une action inhibitrice sur le muscle orbiculaire ; mais c'est ce que nous ne pourrions, jusqu'à présent, démontrer.

Pendant cette contraction du sac glandulaire, on voit les noyaux qui reposent sur la paroi s'allonger radialement en ne conservant qu'un mince pédicelle d'insertion, ou quitter même la paroi avec leurs sacs, lorsque ceux-ci sont peu adhérents à la membrane ; en même temps, les parois des sacs arrivés à maturité expulsent leur contenu dans la lumière de la glande.

Pendant toute la durée de la contraction, le sac musculaire abandonne, grâce à l'élasticité de la couche lamelleuse, le réseau capillo-pigmentaire péri-glandulaire. Il se fait donc dans cette région un vide partiel très favorable au passage des liquides et des leucocytes des espaces lymphatiques et du réseau vasculaire voisin, et par conséquent utile à la sécrétion de la glande. On voit, en effet, de nombreux globules blancs autour de la membrane propre lorsque celle-ci est revenue au repos.

Nous avons vu qu'en dehors de l'état de contraction, on ne voit jamais de venin sourdre par les pores épidermiques.

D'autre part, sur les coupes d'une glande au repos passant par le canal excréteur, l'orifice inférieur de celui-ci paraît toujours fermé par la calotte de la membrane propre. Il est donc probable que les fibres lisses qui forment la calotte jouent le rôle d'un sphincter qui s'ouvrirait seulement au moment de l'expulsion du venin. Cette manière de voir est d'autant plus rationnelle qu'on ne peut arguer de la viscosité du venin, car lorsqu'il devient plus fluide après des excitations répétées et suffisantes pour vider complètement la glande, l'excrétion du venin fluide qui se reproduit n'en est pas moins discontinue ; d'autre part le même fait se

produit pour la sécrétion, cependant très fluide, des glandes muqueuses. Lorsque le venin a franchi l'orifice inférieur du canal excréteur, il peut, d'ordinaire, franchir aisément le canal.

Il forme alors au niveau de l'orifice externe une gouttelette crémeuse qui se concrète rapidement au contact de l'air. Mais au moment des mues, la couche cornée de l'épiderme meurt et devient plus hygrométrique qu'elle n'était auparavant. Elle se gonfle et ses pores glandulaires se ferment plus ou moins complètement. Si les glandes sont excitées à ce moment, le venin apparaîtra bien au niveau des orifices glandulaires externes ; mais on le verra s'étaler en mince nappe blanche entre la couche cornée qui mue et l'épiderme neuf.

L'action expulsive de la contraction normale ne vide pas complètement la glande ; en outre elle n'aboutit jamais à la projection au loin de gerbes de venin que quelques auteurs signalent. L'excrétion est involontaire et résulte d'une action réflexe, comme nous le verrons dans la physiologie de l'excrétion.

2° *Le protoplasme.* — A l'intérieur de la membrane musculaire propre on trouve un protoplasme commun, réticulé qui présente les mêmes caractères que chez la larve âgée. Les mailles du réseau s'insèrent sur les points libres de la membrane, sur les noyaux nus et sur les sacs à venin ; elles renferment, surtout vers la périphérie de la glande, des granulations libres échappées des sacs à venin, et dans toutes les mailles un suc hyalin non colorable par les réactifs (pl. VII, fig. 1, *p*).

3° *Les noyaux et les sacs à venin.* — Les noyaux sont les uns plongés dans le syncytium, les autres entourés d'un sac à venin. Ils se rencontrent pour la plupart appliqués directement sur la membrane propre, mais

on en trouve aussi à quelque distance de la paroi, libres ou inclus dans des sacs à venin.

Ils forment donc un revêtement des plus irréguliers qu'on ne pourrait guère comparer à un épithélium. Les noyaux géminés sont aussi nombreux que chez la larve ; mais des groupes de quatre, six, huit, se montrent en outre sur certains points de la paroi qui semblent ainsi des nids à noyaux (pl. VI, fig. 2, *nr*).

En ces points nous n'avons jamais rencontré de mitoses, mais la division directe y est très active. Il est en outre probable qu'il y a afflux de leucocytes par les fissures de la membrane, car les nombreux petits noyaux que l'on rencontre plus ou moins inclus dans la membrane ou intimement appliqués sur sa face interne, ressemblent tout à fait à ceux qu'on voit immigrer sur sa face externe dans la couche lamelleuse sous-vasculaire. Les leucocytes une fois entrés grossissent et donnent des noyaux de remplacement qui, avec les noyaux provenant de division directe, pourvoient à la sécrétion continue de la glande.

On comprendrait ainsi pourquoi dans une glande adulte les noyaux n'évoluent pas tous en même temps, et pourquoi ils affectent des formes plus variées que dans une glande larvaire.

Les noyaux d'attente restent généralement petits et appliqués sur la membrane. Ils sont sphériques, de même que la plupart des gros noyaux au début de leur période d'activité.

Parmi ces gros noyaux, les uns, après s'être développés et avoir émis autour d'eux des granulations, peuvent se détacher de la paroi avec le sac qui les entoure et terminer leur évolution, tout en conservant leur forme sphéroïdale (pl. VII, fig. 1, *f'*, *f''*), d'autres, et ce sont les plus nombreux, accomplissent sur place toutes les

phases de leur existence. Ils augmentent d'abord considérablement de volume ; leur plus grand diamètre, qui, au repos, n'atteint pas 20 μ, est porté progressivement à 70 et même 80 μ. En même temps, ils fixent plus fortement les couleurs que les noyaux au repos ; colorés par l'hématoxyline alunée et l'éosine en particulier, ils prennent une teinte violet intense, tandis que les granulations qu'ils fournissent, la membrane propre et le protoplasme général de la glande se colorent en rose (pl. VII, fig. 2, 3, 4, 5). A leur périphérie, on rencontre de nombreux tubes nucléiniens à paroi violet sombre, à contenu rosé et moniliforme. Ces tubes sont réunis par de fins tractus également colorés comme leur paroi.

A l'intérieur, dans un ou plusieurs points du réseau nucléaire ainsi que sur la surface libre du noyau, on voit apparaître des granulations roses, réfringentes, régulièrement sphériques dont le diamètre varie de 1 à 5 μ.

Le plus souvent les granulations contenues dans le réseau nucléaire gagnent le centre du noyau, s'y entassent, de sorte que cette région devient alors uniformément rose. La portion du noyau comprise entre cette poche centrale à contenu granuleux et la membrane propre, se réduit de plus en plus, probablement sous l'influence de la pression résultant de la sécrétion intérieure continue ; sur la figure 2 de la planche VII, on voit cette partie du noyau réduite à une mince bandelette qui finit par disparaître, comme le montre la figure 3 de la même planche. Le noyau a pris alors la forme d'une cupule appliquée par ses bords sur la membrane propre, d'une sorte de têt à gaz enfermant entre sa voûte et la membrane les granulations sécrétées. Suivant l'obliquité de la coupe, un tel noyau apparaît soit comme un arc, soit commme une couronne elliptique

(pl. VI, fig. 1, *v*) ; et ses grandes dimensions permettent de le suivre sur sept ou huit coupes successives faites au centième de millimètre ; quelquefois, il se forme à l'intérieur du noyau plusieurs groupes de granulations qui découpent alors la trame en fragments plus irréguliers, laissant subsister un ou plusieurs piliers centraux supportant la voûte ; la figure 2 de la planche VI et la figure 1 de la planche VII, montrent en *n* de ces noyaux qui rappellent bien la forme d'un agaric, les autres, celle d'une nacelle renversée et insérée à la membrane par ses cordages.

Au fur et à mesure que les tubes nucléiniens émettent leurs granulations, le réseau nucléaire devient plus clair ; les granulations incluses s'échappent par les interstices et par les mailles des cordages (pl. VII, fig. 4 et 5). En même temps les portions du réseau nucléaire qui retenaient les granulations prennent les caractères du réseau protoplasmique environnant, se colorant comme lui en rose par l'éosine, la périphérie et la membrane nucléaire évoluant les dernières. C'est ainsi que meurt le noyau, après s'être réduit en granulations et en un réticulum qui devient indistinct du réseau environnant. Mais au-dessous de ces noyaux en voûte, ou tout près d'eux, se voient souvent de très jeunes noyaux de remplacement qui parcourront les mêmes phases ; les figures 2, 3, 4 de la planche VII montrent en *n* de ces jeunes noyaux, bien différents des noyaux allongés des fibres lisses de la membrane.

Les noyaux en cupules, en nacelles, en champignons ne se rencontrent que dans les glandes de la Salamandre adulte. Ils représentent probablement les noyaux embryonnaires au terme de leur évolution. Ce qui donnerait quelque raison à cette manière de voir, c'est leur adhérence intime à la membrane propre. Dans

les contractions de celle-ci, ils se déforment, leurs tractus s'étirent, mais ils restent attachés à la paroi, tandis que, dans les mêmes conditions, les noyaux sphériques deviennent le plus souvent libres.

Sacs à venin. — Les sacs à venin se trouvent irrégulièrement répartis sur la membrane propre, plus nombreux toutefois sur le pôle profond que sur le pôle superficiel. Ils forment des masses ovoïdes, volumineuses, que Leydig appelle *cellules géantes*. Leurs sommets sont le plus souvent, comme chez la larve, disposés sur un même arc concentrique à la section de la membrane, ce qui donne, à première vue, l'illusion d'un épithélium continu (pl. IV, fig. 6).

Mais dans d'autres cas, un petit nombre seulement de noyaux sont granulifères ; on voit partir des points de la paroi, correspondant à ces noyaux des colonnes articulées de sacs à venin qui s'avancent vers le centre de la glande en masse bourgeonnante ou qui la traversent pour atteindre un autre point de la paroi (pl. IV, fig. 5). Les sacs qui font partie de ces bourgeonnements entraînent souvent leur noyau qui achève son évolution comme s'il était encore attenant à la membrane.

Qu'ils soient directement placés sur la membrane, qu'ils y soient reliés par d'autres, ou qu'ils l'aient abandonnée pour errer dans le protoplasme central, ces sacs sont toujours essentiellement constitués par une membrane réticulée provenant du refoulement du réseau protoplasmique par les granulations réfringentes qu'élabore le noyau. Celles-ci sont rendues très apparentes par le picrocarmin qui les colore en jaune (pl. IV, fig. 5, et pl. VII, fig. 1), ainsi que par l'hématoxyline au fer qui les colore en noir (pl. V, fig. 4). Par ce dernier mode de coloration, on voit en outre d'autres granulations teintées en gris pâle et qui ne ressortent bien que grâce

à leur réfringence. Sont-elles de même nature que les premières dont elles représenteraient un stade différent, ou existe-t-il deux espèces de granulations, c'est ce que l'histologie seule ne permet pas de décider.

D'ordinaire ces granulations sont très serrées dans la membrane qu'elles distendent, et on ne peut distinguer entre elles aucune substance unissante ; mais lorsque les sacs sont rompus ou vidés partiellement par une contraction énergique, on aperçoit à leur intérieur un fin réseau protoplasmique, reste peut-être du réseau nucléaire, et dont les filaments sont, à travers les mailles de la membrane, en continuité avec ceux du réseau central commun.

L'ensemble du réseau protoplasmique, des sucs cellulaire et nucléaire épaissi par les granulations qu'excrète le noyau, constitue le venin des glandes granuleuses. Auquel de ces éléments doit-il ses propriétés toxiques, c'est ce que nous aurons à rechercher dans l'étude physiologique que nous en ferons. Disons tout de suite que la formation du venin est continue mais très lente ; lorsqu'on a vidé complètement la glande par une forte excitation ou par compression directe, le venin se régénère, d'abord opalin et assez fluide ; mais il faut un certain temps pour que des granulations de nouvelle formation viennent lui rendre ses qualités primitives.

Glandes muqueuses.

Leur développement et leur structure. — Les glandes muqueuses n'apparaissent qu'à la fin de la vie larvaire, alors que la plupart des glandes granuleuses existantes sont déjà pourvues de granulations. Ce sont elles que l'on rencontre presque exclusivement au ventre,

au menton, et sur la face interne des membres ; mais ailleurs elles occupent toutes les places laissées libres par les glandes spécifiques. Leur topographie n'affecte pas la disposition géométrique de celles-ci ; elles forment seulement sur l'ensemble de la peau un fond piqueté, uniformément répandu.

Origine. — Elles procèdent comme les premières d'une cellule dermique située dans la moitié supérieure du derme immédiatement au-dessous de la zone vasculo-pigmentaire supérieure (pl. II, fig. 1, *d*). Cette cellule dermique subit la division indirecte, qui se continue sur les cellules filles, de manière à donner un bourgeon glandulaire, plein, homogène, à cellules toutes égales entre elles (pl. III, fig. 5, *m*). Ce bourgeon refoule les lames dermiques entre lesquelles il est né et s'en forme une membrane primitive que coiffent les deux réseaux vasculo-pigmentaires.

Vers le pôle supérieur, l'épiderme se trouve progressivement soulevé, refoulé par l'expansion du bourgeon.

Lorsque la karyokinèse cesse dans celui-ci, les cellules centrales s'écartent vers la périphérie, de manière à ménager une cavité glandulaire qui va grandissant, et qui contient un réticulum protoplasmique (pl. III, fig. 6, *m*). Les cellules sont encore à ce moment toutes de même grandeur ; elles fixent modérément les colorants. Mais bientôt les plus externes du bourgeon s'aplatissent, ainsi que leurs noyaux, sur les cellules sous-jacentes, et forment par leur affrontement bords à bords une enveloppe qui deviendra la membrane propre. Vers le pôle épidermique du bourgeon cette jeune membrane présente, comme dans les glandes spécifiques, le même épaississement en calotte formé par des cellules allongées tangentiellement en fuseau (pl. III, fig. 2 et 3, *a*).

Jusque-là, et à ne considérer que les cellules externes

du bourgeon, le développement est copié en tous points sur celui des glandes granuleuses, et on ne saurait prévoir d'une manière certaine quelle glande donnera le bourgeon. D'autant que, sur les régions d'ordinaire réservées aux glandes muqueuses, quelques rares bourgeons donnent parfois de petites glandules granuleuses.

Mais si l'on considère les cellules centrales du bourgeon, la confusion à ce stade même devient impossible ; contrairement à ce qui a lieu pour les glandes granuleuses, ces cellules restent toutes égales entre elles et s'appliquent sur leur membrane de façon à lui former un revêtement continu. Jamais cependant, de même que pour les glandes granuleuses on ne voit de telles cellules insérées sur celles de la calotte. C'est donc spécialement sur la moitié profonde de la glande que s'organise l'épithélium sécréteur.

Les cellules y deviennent cylindriques, et s'allongent, par pressions latérales des voisines, vers la lumière de la glande. Leur développement est simultané et régulier, de sorte qu'elles forment sur ce fond un revêtement régulier lui-même, se terminant vers l'équateur de la glande. Dans chaque cellule, il n'y a de bien distinct et de particulier que le noyau. Celui-ci n'acquiert jamais ces dimensions énormes des noyaux actifs des glandes granuleuses : il reste toujours moyennement développé comme ses voisins ; mais il s'allonge radialement, en même temps qu'il s'étale sur sa face inférieure en rapport avec la membrane propre. Il prend ainsi une forme pyramidale, à sommet interne qui paraît s'insinuer vers la lumière de la glande. Autour de ces noyaux, jamais il n'apparaît de granulations. Chaque noyau plonge dans un protoplasme homogène, faiblement coloré et limité par une membrane peu distincte (pl. III, fig. 4, *m*).

Quant à la lumière de la glande, elle est remplie par un contenu nuageux, produit de la sécrétion des cellules, qui constitue le venin muqueux.

On saisit très facilement les différences et les ressemblances d'évolution des deux sortes de glandes à venin, sur les peaux de larves âgées, où existent côte à côte des glandes des deux sortes et d'égal volume (pl. III, fig. 4, *m* et fig. 6, *s*).

A la fin de la vie larvaire, les glandes sont, comme les glandes granuleuses, des glandes closes incluses dans le derme qui les coiffe.

Elles comprennent :

1° Des tissus péri-glandulaires ;

2° Des tissus glandulaires proprement dits.

Les tissus péri-glandulaires sont constitués identiquement comme ceux des glandes spécifiques par deux couches que nous rappelons : la plus externe est la :

1° *Membrane primitive* formée par les lames dermiques entourant le bourgeon ; elle n'est distincte du derme environnant par aucun autre caractère que ses rapports intimes avec la seconde enveloppe.

2° *La couche vasculo-pigmentaire* qui s'applique intimement sur la face externe de la membrane propre, et sur la face interne de la membrane primitive. Elle forme un réseau serré, mais qui laisse transparaître la membrane musculaire. Les cellules pigmentaires disparaissent toutefois sur la moitié inférieure de la couche, et ce caractère persiste chez l'adulte. Cette couche contient aussi des clasmatocytes.

Les tissus glandulaires proprement dits sont formés :

1° *Par une membrane propre* à fibres musculaires lisses embryonnaires, et en tous points comparable à la membrane des glandes granuleuses. Elle présente comme cette dernière un épaississement en calotte vers son

pôle épidermique et de minces lacunes en différents points de sa surface.

2° *Par un épithélium cylindrique* qui occupe la moitié profonde de la glande, et déverse sa sécrétion dans la lumière de celle-ci. Cet épithélium est donc très différent de celui des glandes granuleuses ; il rentre dans les types les plus fréquents, et par son mode de sécrétion, fait de la glande à venin muqueux, une glande mérocrine, tandis que la glande granuleuse serait comparable à une glande holocrine.

3° *Venin muqueux.* — Le venin muqueux est visible nettement dans la lumière de la glande qu'il remplit tout entière. Les colorants le teintent un peu moins que le protoplasme des cellules épithéliales, de sorte que la limite supérïeure du revêtement cellulaire, pour être peu différente du produit sécrété, n'en est pas moins distincte.

Cette structure générale de la partie sécrétante reste la même dans son ensemble chez les jeunes nouvellement transformées, mais la glande achève son évolution morphologique.

En particulier, les fibres lisses embryonnaires de la membrane propre deviennent adultes, et se constituent dès lors en membrane musculaire. Autour de celle-ci apparaît cette couche conjonctive lamelleuse qui permet les variations de volume du sac glandulaire sans arrachement ni compression du réseau vasculaire.

Il apparaît enfin un canal excréteur épidermique de la même manière et par le même mécanisme que pour la glande granuleuse ; d'où résulte un même mode d'excrétion.

C'est donc à la même période de la vie de l'animal, c'est-à-dire au début de l'existence terrestre, que les deux espèces de glandes à venin achèvent leur dévelop-

pement morphologique : lent pour les glandes granuleuses, plus rapide pour les glandes muqueuses. Mais tandis que le venin granuleux est encore inactif, le venin muqueux acquiert d'emblée ses propriétés nocives, et c'est sa seule action que l'on peut manifester avec la peau des jeunes.

La glande muqueuse ainsi constituée ne se modifie pas chez l'adulte ; elle acquiert une certaine grandeur, la même pour toutes, qui n'atteint jamais celle des glandes granuleuses localisées. Elle ne dépasse guère non plus la moitié supérieure du derme. La peau seule s'est épaissie dans son ensemble et surtout dans son derme ; mais cela ne change guère la configuration générale ni les rapports de la glande ; nous croyons donc suffisant d'en donner un croquis qui permettra la comparaison aisée avec la glande granuleuse chez l'adulte (pl. IV, fig. 1, 2, 3, 4). Ajoutons en outre que l'excrétion de ces glandes a le même caractère d'intermittence que celle des glandes granuleuses et pour la même cause : la Salamandre ne sue ni comme elle veut, ni quand elle veut. La plupart du temps sa peau est si sèche qu'elle en paraît vernie ; il faut la taquiner ou l'effrayer un peu pour que la sécrétion muqueuse apparaisse.

On voit par ce qui précède que les deux sortes de glandes à venin de la Salamandre terrestre ont la même origine mésodermique. Elles naissent en effet dans la même zone du derme, et suivent pendant les premiers stades un développement parallèle, qui entraîne la similitude des tissus péri-glandulaires et de la membrane propre. Toutes deux n'acquièrent un canal excréteur que consécutivement au développement complet de l'acinus, et la formation de ce canal débute dans la profondeur de l'épiderme, et non par invagination pri-

mitive. Elles ont un même mode intermittent d'excrétion, bien que leur sécrétion soit continue. Mais l'évolution de leur épithélium est bien différente : elle se rattache à un type fréquent et normal pour les glandes muqueuses, tandis qu'elle est atypique et spéciale pour les glandes granuleuses. Pourquoi ces différences de développement à l'intérieur de bourgeons glandulaires en apparence identiques ? Il faut sans doute en chercher la raison dans la diversité des cellules fixes du derme ; nous en avons trouvé qui évoluent en cellules pigmentaires, d'autres en clasmatocytes : parmi celles qui prolifèrent par karyokinèse, il n'est pas étonnant qu'il y en ait de dissemblables, alors que les globules blancs eux-mêmes présentent de si grandes différences morphologiques et physiologiques.

V

PHYSIOLOGIE DES GLANDES MUQUEUSES ET DE LEUR VENIN

1° Causes qui agissent sur la sécrétion. — Les glandes à venin muqueux sécrètent avec une facilité extraordinaire sous l'influence des plus légers excitants : aussi l'arrêt de cette sécrétion est-il facile à constater. Dès qu'elle a cessé, la peau ne tarde pas à devenir sèche et finement ridée.

Si on porte alors une excitation sur les centres nerveux, sur les nerfs ou sur la peau, on peut en apprécier les effets avec la plus grande netteté.

1° Influence des centres nerveux.

Action des hémisphères et des lobes optiques. — La mise à nu des centres nerveux n'est pas très difficile ; mais elle exige des précautions attentives si l'on veut éviter les hémorrhagies et ne pas blesser le tissu nerveux. On comprend qu'il soit presque impossible d'opérer toujours exactement dans les mêmes conditions. Suivant la vigueur du sujet, la perte plus ou moins grande de sang, la nature de l'excitation, les résultats varient un peu. Ce sont précisément ces variations qui permettent d'observer la dissociation fonctionnelle entre les glandes à venin muqueux et les glandes à venin granuleux. Dans les expériences suivantes, l'excitation des centres a surtout actionné les glandes muqueuses.

Expérience. 12 juillet 1899, *2 h. 15.* — On enlève les os pariétaux d'une Salamandre et on met les lobes optiques à découvert. Les os frontaux restent en place.

Pendant cette opération, les lobes optiques ont été légèrement excités par le contact des instruments. Immédiatement après, sécrétion muqueuse abondante généralisée, sécrétion très légère des glandes à venin granuleux de la queue : fines gouttelettes blanches.

2 h. 35. — La sécrétion est arrêtée. On excite l'animal avec la main, et la sécrétion recommence, toujours limitée à la queue.

2 h. 50. — Nouvelle excitation : les glandes muqueuses sécrètent abondamment; encore un peu de venin laiteux dans la région caudale.

3 heures. — Excitation des lobes optiques avec un courant faible : du venin laiteux est de nouveau expulsé, mais au bout de 5 minutes, la sécrétion cesse et ne se reproduit plus après une deuxième et une troisième excitation par le même courant.

4 heures. — On enlève les méninges qui recouvrent les lobes optiques, on éponge le sang avec du papier buvard : pas de sécrétion glandulaire. On excite alors avec un courant plus fort que précédemment et on voit apparaître de petites gouttelettes blanches à la queue.

4 h. 12. — Nouvelle excitation, courant plus fort; douleur, l'animal fuit; sécrétion muqueuse abondante, sécrétion laiteuse très légère. La même excitation portée trois minutes plus tard sur la peau de la tête au niveau des hémisphères ne détermine aucune sécrétion.

4 h. 40. — Les os frontaux sont enlevés et les hémisphères mis à nu; pendant l'opération, sécrétion muqueuse abondante mais après cette opération, la peau se dessèche; l'excitation des lobes optiques produit encore une très légère sécrétion muqueuse, mais ce phénomène est passager, la dessiccation de la peau continue, et il est impossible d'obtenir une nouvelle sécrétion des glandes.

Expérience. 12 juillet 1899, 2 h. 30. — On enlève les os frontaux d'une Salamandre et les hémisphères cérébraux seuls sont mis à nu. L'animal est dans la stupeur et reste immobile, même quand on l'excite. Les méninges sont en place et les hémisphères paraissent intacts, mais il est possible qu'ils aient été un peu comprimés.

2 h. 40. — Même état de stupeur; la peau reste sèche après excitations mécaniques, elle se dessèche de plus en plus.

4 heures. — Même état d'immobilité et de dessèchement de la peau; on excite les hémisphères par un courant faible : aucune réaction.

4 h. 20. — On sectionne les pariétaux et on découvre les

lobes optiques, on déchire les méninges; douleur, l'animal réagit par de faibles mouvements.

4 h. 45. — Excitation des lobes optiques par le courant : immédiatement sécrétion muqueuse; à 4 h. 50, la peau est de nouveau desséchée : l'excitation des lobes produit encore une rosée muqueuse.

5 heures. — La peau est sèche. Je dépose sur les lobes optiques une goutte de sécrétion laiteuse. Bientôt l'animal est agité de petites secousses, les membres se raidissent, la queue est agitée de secousses convulsives et se couvre de gouttelettes laiteuses; il y a en même temps une rosée muqueuse sur le corps.

D'après ces expériences, les lobes optiques peuvent être considérés comme un centre excito-sécrétoire des glandes à venin muqueux, mais l'activité de leur fonctionnement semble diminuer avec l'altération des hémisphères cérébraux.

Aussi après l'ablation des hémisphères, l'excitation de la peau ne produit-elle aucune action sur les glandes muqueuses.

Action du bulbe. — La section du bulbe arrête également la sécrétion muqueuse ; la peau devient sèche et desquame ; l'excitation électrique de la moelle, bout central et bout périphérique, par un fort courant, est impuissante à réveiller cette sécrétion.

Action des nerfs. — L'excitation des nerfs intacts ou sectionnés ne donne lieu à aucune sécrétion muqueuse ; on peut exciter le sciatique sur un point quelconque de son trajet, le sectionner et en exciter à nouveau chaque bout sans provoquer ni section directe ni sécrétion réflexe.

Cela paraît de prime abord étonnant, car les filets nerveux sécréteurs passent certainement par la moelle et les nerfs ; mais les filets frénateurs suivent également cette même voie. On comprend que, suivant l'importance relative de ces nerfs antagonistes, une exci-

tation, qu'il est impossible de graduer et de localiser exactement, puisse agir sur un groupe de nerfs plutôt que sur l'autre, et même que la résultante d'une excitation simultanée sur deux groupes de nerfs antagonistes soit nulle. Nous possédons un moyen de dissocier fonctionnellement ces nerfs dans l'emploi de certains poisons qui ont une action élective sur les terminaisons des deux espèces de nerfs antagonistes. C'est l'action de ces poisons que nous allons étudier, en prenant comme types l'atropine et la pilocarpine.

Action excito et fréno-sécrétrice de la pilocarpine et de l'atropine. — Ces deux substances, comme le montrent les expériences suivantes, agissent sur la sécrétion muqueuse de la Salamandre, comme sur la sécrétion sudorale des mammifères.

Expérience. — On injecte sous la peau d'une Salamandre adulte $0^{mmg},25$ de pilocarpine en solution dans l'eau : moins de 30 secondes après l'injection, le corps se couvre d'une rosée qui se reproduit dès qu'on l'a essuyée.

Si l'on porte la dose de pilocarpine injectée à 1 milligramme, et qu'on l'injecte dans le péritoine, il s'ajoute à l'effet excito-sécréteur accru des phénomènes d'intoxication :

Expérience. 3 mai 1900, *5 heures moins 10 du soir.* — On injecte dans le péritoine d'une Salamandre adulte femelle, 1^{cc} d'eau contenant *1 milligramme de pilocarpine.* Les symptômes sont immédiats : rosée profuse sur tout le corps, prostration, nausées, efforts de vomissements pendant lesquels l'animal pose le menton sur la table, ferme les yeux et les rétracte, ouvre la bouche, bâille, et s'arc-boute sur ses pattes. En même temps, la respiration est un peu ralentie et entrecoupée de hoquets; les mictions sont fréquentes.

5 heures. — La Salamandre est en sudation abondante; on lui injecte dans le péritoine 1^{cc} d'eau contenant *1 milligramme de sulfate d'atropine.* L'animal est d'abord excité, il court sur

la table avec une vitesse inaccoutumée; puis surviennent quelques nausées, mais moins violentes qu'après l'injection de pilocarpine.

5 h. 5. — La peau du dos commence à se sécher, devient peu à peu luisante; celle de la face ventrale sèche à son tour.

5 h. 12. — La sécrétion muqueuse est tout à fait tarie, tandis qu'une Salamandre témoin, qui n'a reçu que la même dose de pilocarpine, est en pleine sudation.

6 h. 12. — La Salamandre a toujours la peau sèche; elle pond, dans une assiette contenant de l'eau et mise à sa portée, six larves bien vivantes, ce qui manifeste un des effets durables de l'action de la pilocarpine.

La pilocarpine, qui, en injections sous-cutanées ou intra-péritonéales, a une action si manifeste sur la sécrétion muqueuse, n'influence pas avec élection celle des glandes granuleuses : toutefois, dans une expérience où nous avions pratiqué l'injection à la patte postérieure, nous avons eu une sécrétion légère des glandes granuleuses de la patte excitée et de la queue, sécrétion qu'on doit attribuer à l'excitation directe du sciatique, soit par piqûre, soit par l'action chimique du médicament. La seconde partie de notre expérience nous montre que l'on peut arrêter la sécrétion muqueuse (assurée pour quelques heures par une forte dose de pilocarpine), en injectant de l'atropine. L'action antagoniste de cette substance est presque immédiate et se produit toujours, quel que soit le temps que l'on mette à en pratiquer l'injection.

Dans l'expérience précédente, si l'on intervertit l'ordre des injections d'atropine et de pilocarpine, on observe des résultats différents suivant les doses respectives des excitants employés.

Expérience. 3 mai 1900, *5 h. 20 du soir.* — J'injecte dans la cavité péritonéale d'une femelle de Salamandre adulte 1cc d'eau contenant *1 milligramme de sulfate d'atropine.* Il en résulte une excitation motrice immédiate. L'animal court avec

rapidité pendant quelques minutes, puis il se fatigue et s'affaisse. Pendant ce temps, la peau qui se trouvait humide, rien que du fait des manipulations nécessaires, se dessèche et devient luisante. La respiration est irrégulière et un peu accélérée. A l'agitation du début, succèdent la dépression et l'asthénie; l'animal trébuche lorsqu'on l'excite à marcher. On peut le taquiner sans provoquer la réapparition de la sécrétion muqueuse.

5 h. 27. — J'injecte au même animal *1 milligramme de pilocarpine* : il se produit quelques nausées, peu marquées, mais aucune sécrétion généralisée; seule la région voisine du point d'inoculation est recouverte de rosée.

5 h. 37. — Nouvelle injection de *0mmg,50 de pilocarpine* qui augmente l'intoxication : les nausées plus fréquentes; l'animal a des mixtions fréquentes; mais aucun symptôme du côté de la peau qui reste sèche, sauf à la région d'inoculation.

6 heures. — Une nouvelle injection de *0mmg,50 de pilocarpine :* nouvelles mixtions, pas de nausées, ni de sécrétion cutanée; l'animal est très déprimé.

Ainsi, 2 milligrammes de pilocarpine, bien qu'ils aient manifesté leurs effets propres sur le bulbe, la respiration, la miction, n'ont pu détruire l'effet fréno-sécréteur de 1 milligramme d'atropine.

Si l'on abaisse la dose d'atropine injectée à 0mmg,25, quantité minima pour produire l'action fréno-sécrétrice chez la Salamandre, qui est très résistante à ce réactif, et qu'on injecte ensuite 1 milligramme de pilocarpine, c'est-à-dire quatre fois autant que d'atropine, on fait apparaître après quelques minutes, une rosée muqueuse discrète sur la peau. Les doses plus élevées de pilocarpine n'aboutissent qu'à ce résultat : il y a sécrétion muqueuse suffisante pour humecter la peau, mais pas d'hypersécrétion, comme dans l'action primitive de la pilocarpine. Ces résultats sont comparables à ceux que Straus a obtenus sur l'homme et quelques animaux.

L'action de l'atropine et celle de la pilocarpine se manifestent après la section du bulbe, mais avec quelques particularités :

Expérience. 3 mai 1900, *4 h. 30 du soir.* — Je sectionne le bulbe à une Salamandre adulte : quelques minutes après, la

peau, qui était humide par le fait seul de l'excitation mécanique due à l'opération, se dessèche graduellement.

4 h. 40. — La peau étant sèche et luisante, l'animal inerte, j'injecte dans le péritoine *1 milligramme de pilocarpine;* il ne se produit ni nausées, ni sécrétion; les mouvements respiratoires sont affaiblis.

5 heures. — On injecte de nouveau dans le péritoine *1 milligramme de pilocarpine ;* au bout de 3 minutes la sécrétion muqueuse apparaît très abondante sur toute la surface du corps, mouillant la table sur laquelle repose l'animal. Les glandes granuleuses ne sécrètent pas.

Dans cette partie de l'expérience, on voit que la section du bulbe a fait disparaître les nausées qui se produisent normalement par l'injection de 1 milligramme de pilocarpine ; en outre, et c'est ce qui nous intéresse plus spécialement, il faut doubler la dose de la substance excito-sécrétrice pour provoquer le même effet, lorsque l'action des centres excito-sécréteurs est supprimée ; on en peut donc conclure, à la double action de la pilocarpine 1° sur les terminaisons nerveuses des glandes à mucus, 2° sur les centres cérébraux.

5 h. 15. — L'animal étant inondé par l'abondante sécrétion muqueuse, due à la pilocarpine, j'injecte dans le péritoine *1 milligramme d'atropine* : bientôt la sécrétion muqueuse diminue; 20 minutes après l'injection elle est complètement tarie. L'excitation de la moelle par un fort courant ne la réveille pas.

Ainsi, il en est de la sécrétion muqueuse comme de la sécrétion sudorale ; elle est actionnée par certains corps excito-sécréteurs comme la pilocarpine, la strychnine à la dose de 1^{mmg},5, inhibée par d'autres fréno-sécréteurs comme l'atropine, qui, tout en agissant particulièrement sur les terminaisons glandulaires périphériques, peuvent avoir aussi (nous ne l'avons vérifié que pour la pilocarpine) une action sur les centres sécréteurs.

Excitations portées sur la peau. — Les excitations

portées directement sur la peau sont plus effectives que les excitations portées directement sur le nerf ; elles donnent lieu à une sécrétion réflexe.

1° Une *excitation mécanique* même légère, comme le seul fait de frôler la peau d'une Salamandre avec une tige de bois mousse, suffit pour provoquer immédiatement la sécrétion : le corps de l'animal se couvre d'une rosée abondante, sorte de sueur émotive, qui se reproduit après qu'on l'a épongée, et qui cesse une dizaine de minutes après la dernière excitation.

2° *La chaleur* agit également comme excitant : en prenant dans la main une Salamandre pour l'examiner, sans malveillance d'ailleurs, ni brusquerie, on voit la peau, qui était d'abord sèche, se mouiller bientôt, ce qui facilite les efforts que fait l'animal pour se dégager.

L'action propre de la chaleur est ici doublée de l'action mécanique ; mais on en peut montrer l'influence, lorsqu'elle agit seule, par l'expérience suivante :

Expérience. — Une Salamandre adulte est placée dans une étuve à 44°. La peau se recouvre aussitôt de rosée; puis 5 minutes après l'exposition à cette température, l'animal est affaissé, inerte. Au bout de 8 minutes, on le retire : son corps est fumant; une pellicule de mucus concrété recouvre le corps humide. La Salamandre revient à l'état normal, après quelques minutes.

L'animal résiste pendant une dizaine de minutes à l'élévation de la température extérieure, par la production et l'évaporation de sa sécrétion muqueuse, comme un mammifère résisterait en pareil cas, par le jeu de ses glandes sudoripares, mais non sans en être incommodé.

3° *Les excitations chimiques* dues à des substances volatiles comme l'ammoniaque, l'éther, le chloroforme, agissent très vivement sur la sécrétion muqueuse qui est produite en grande abondance. Si l'on prolonge l'action

irritative de ces corps, leur effet sur les glandes muqueuses s'épuise, mais on voit apparaître, pendant la période de résolution chloroformique, par exemple, une sécrétion des glandes granuleuses qui débute, comme toujours, par la région caudale.

2° Moyens de recueillir le venin muqueux. — On ne peut obtenir ce venin en nature qu'en provoquant l'hypersécrétion des glandes muqueuses par une injection de pilocarpine : il suffit alors de placer l'animal en sudation sur un plateau de verre ou de porcelaine et de recueillir le mucus.

Dans la plupart des cas, on se contente de laver l'animal en sécrétion muqueuse dans de l'eau distillée ; on évapore ensuite soit à l'aide de la trompe, soit par la chaleur, l'eau de lavage qui possède toutes les propriétés du mucus.

On peut encore employer, dans cette préparation, la peau de l'animal. Nous avons vu, dans l'étude de la peau, que la région du ventre est à peu près dépourvue de glandes à venin granuleux, et qu'elle est au contraire bien pourvue de glandes à venin muqueux. En faisant macérer cette peau dans l'eau, on a un liquide qui, évaporé, possède les propriétés physiologiques du mucus, et que l'on peut même débarrasser de toute trace de venin granuleux.

Si on plonge la peau tout entière de l'animal dans l'alcool à 95° et qu'on l'y abandonne pendant quelques jours, on dissout le venin granuleux.

On exprime ensuite la peau ainsi traitée et on laisse évaporer les dernières traces d'alcool. La peau, débarrassée ainsi d'un de ses venins, est mise à macérer dans l'eau distillée, qui dissout le venin muqueux, précipité par l'alcool.

3° Propriétés générales du venin muqueux. — Le

venin sécrété par les glandes muqueuses a des propriétés à peu près constantes, quelles que soient les conditions dans lesquelles on le recueille.

C'est un liquide incolore, filant, savonneux, qui lubrifie l'animal à la moindre alerte.

Contrairement au venin granuleux, il n'est pas odorant ; il a une saveur faible et fade et une réaction fortement alcaline. Il ne se coagule pas quand il est sorti de la glande, et ne renferme jamais de granulations.

Sa solubilité dans l'eau et son insolubilité dans l'alcool permettent, dans un mélange des deux venins, d'isoler l'un de l'autre.

Il se trouble légèrement à l'ébullition, mais conserve ses propriétés toxiques.

Il ne précipite pas par l'acide phospho-molybdique.

Traité par les réactifs histo-chimiques, il se prend en une masse homogène et nuageuse, qui se colore identiquement comme le protoplasme de l'épithélium cylindrique des glandes muqueuses.

On n'a pu, jusqu'à présent, en isoler le principe actif ; tout ce qu'on peut déduire des réactions précédentes, c'est qu'il résiste à la chaleur, même en liqueur alcaline, et qu'il reste adhérent aux albuminoïdes quand on précipite ceux-ci par l'alcool ; il est permis de penser que ce n'est pas un alcaloïde.

4° Action physiologique du venin muqueux. — Le venin muqueux possède, dès son apparition dans la glande ses propriétés générales et toxiques. Son action se manifeste déjà, à l'exclusion de celles du venin granuleux, dans la peau des larves âgées et des jeunes nouvellement transformées.

Expérience. 5 décembre 1899. — Je fais macérer dans l'eau distillée la peau d'une jeune Salamandre de 7 mois ayant depuis quinze jours effectué sa transformation.

Le lendemain matin, à 10 h. 15, j'inocule sous la peau du dos d'une grenouille la moitié de l'eau de macération, soit environ 1^{cc}.

10 h. 30. — Il survient une parésie des membres postérieurs; l'animal affaissé sur son train de derrière, s'arc-boute sur ses pattes antérieures; sa respiration est normale; mais il crie lorsqu'on l'excite pour le faire sauter.

10 h. 45. — On lui inocule le reste de l'eau de macération; les mêmes symptômes persistent et s'amplifient : l'animal est dans la stupeur et dans l'asthénie; il se fatigue après deux ou trois sauts.

Cet état persiste pendant deux jours; l'animal meurt le quatrième jour.

Ainsi le mucus d'un jeune animal, qui pèse au plus 4 grammes, a suffi pour tuer une grenouille pesant environ 20 grammes. L'autopsie ne révèle pas de lésions appréciables.

Le venin de l'animal adulte provoque les mêmes symptômes, mais un peu plus accentués :

Expérience. 4 janvier 1900. — Je recueille l'eau de lavage de 30 Salamandres adultes, dont j'ai préalablement excité la sécrétion muqueuse. Cette eau est divisée en deux parts égales : l'une est concentrée aussitôt par ébullition, l'autre est mise à évaporer lentement à la chaleur douce.

4 h. du soir. — Ce même jour, j'inocule sous la peau du dos d'une grenouille, 2^{cc} environ de l'eau de lavage, concentrée par ébullition; au bout d'une dizaine de minutes, il se produit une parésie manifeste, surtout des membres postérieurs.

4 h. 30. — Nouvelle injection de 1^{cc} du même liquide; la parésie augmente; l'animal est exténué après trois ou quatre sauts; il crie, et s'arc-boute des quatre pattes et du museau sur le sol quand on l'excite à sauter; il est dans la torpeur.

5 h. 10. — Il survient une paralysie flasque : l'animal, mis sur le dos, est dans l'impossibilité de se retourner sur le ventre; les mouvements réflexes persistent, mais très affaiblis.

L'animal reste encore un jour dans cet état, et meurt le troisième jour après l'inoculation.

L'autopsie montre sur toute la muqueuse bucco-gastro-intestinale un abondant pointillé hémorrhagique. Sur l'intestin, les taches hémorrhagiques sont plus étendues et forment des anneaux irréguliers et incomplets.

La même expérience répétée avec l'eau de lavage concentrée par évaporation donne des résultats identiques ; l'ébullition n'a donc pas altéré le principe actif du venin muqueux. Mais dans l'autopsie de l'animal mort du mucus évaporé, je n'ai pas trouvé une action aussi vive sur les muqueuses du tube digestif.

On obtient encore les mêmes effets lorsque, au lieu de mucus excrété, on inocule l'eau de macération de peau de ventre ; mais dans ce cas il s'ajoute aux symptômes propres du mucus, les symptômes très atténués du venin granuleux, c'est-à-dire quelques nausées, ce qui ne peut surprendre, car la peau du ventre contient quelques glandes granuleuses ; en outre, l'effet stupéfiant du mucus est corrigé par l'effet excitant du venin blanc.

Expérience. 5 janvier 1900, *3 heures du soir.* — J'inocule sous la peau du ventre d'une grenouille l'eau de macération de deux peaux de ventre de Salamandre.

3 h. 10. — Nausées, parésie, puis paralysie flasque; l'animal mis sur le dos y reste; quelques trémulations dans les pattes quand on l'excite; les mouvements respiratoires sont très affaiblis.

4 heures. — Les mouvements volontaires se rétablissent, mais il survient encore des nausées plus fortes qu'au début.

L'animal revient peu à peu au calme et semble remis.

5 h. 30. — Nouvelle injection d'une dose moitié moindre que la première; les mêmes symptômes réapparaissent comme après la première injection, et disparaissent, de telle sorte qu'une heure après, l'animal s'est remis spontanément sur le ventre. Les jours suivants l'animal ne conserve plus de son intoxication qu'une asthénie assez grande, qui diminue graduellement.

Dans cette expérience, où l'on a employé une dose de mucus environ dix fois moindre que dans les premières expériences, on obtient aussi les symptômes de stupeur et de paralysie ; mais il y a survie, ce qui démontre que la question de dose intervient dans l'issue de l'intoxication.

Le venin muqueux agit aussi sur les oiseaux, comme le montre l'expérience suivante :

Une solution aqueuse de mucus est injectée à un bruant : elle produit en moins de 30 secondes un état de stupeur profonde avec prostration et affaiblissement musculaire. Le sommeil est souvent interrompu par la perte d'équilibre; l'oiseau se maintient debout appuyé sur toute la longueur du tarse et sur l'extrémité de la queue dans une attitude de kangurou. Il finit par tomber sur le flanc, agité, haletant, et meurt une heure après le début de l'expérience, le cœur en diastole.

Chez les petits mammifères, comme la souris, on obtient des effets analogues ; mais chez le cobaye et le chien, nous n'avons obtenu qu'un peu de somnolence et d'asthénie fugaces, et qui n'aboutissent pas à la mort.

Le venin muqueux est donc beaucoup moins toxique pour les mammifères que le venin granuleux ; il est sans effets sur certains chasseurs nocturnes, comme le hérisson, qui pourraient s'attaquer à la Salamandre, et n'agit que sur les animaux dont elle n'a rien à craindre. On ne peut donc le considérer comme un moyen de défense pour l'espèce, mais plutôt comme un liquide comparable à la sueur, et qui, tout en entretenant la perméabilité nécessaire aux fonctions de la peau, joue également un rôle important dans la régulation de la température fraîche qui convient à l'animal.

VI

PHYSIOLOGIE DES GLANDES GRANULEUSES ET DE LEUR VENIN

1° Causes qui agissent sur la sécrétion. — A l'inverse des glandes à venin muqueux, les glandes à venin granuleux excrètent très difficilement leur contenu. On peut tenir une Salamandre dans la main, la piquer, élever sa température à 45°, sans qu'aucune goutte de venin laiteux soit expulsée. Un courant électrique capable de tétaniser les muscles, appliqué en n'importe quel point du corps, ne fait pas sortir le venin. On ne comprendrait pas que les muscles des glandes, en se contractant, n'expulsent pas leur contenu, si on n'admettait pas l'existence d'un sphincter ; ici l'expérience vient confirmer le fait anatomique que nous avons décrit au chapitre de l'Histologie.

Toutefois, si on applique les électrodes sur le dos, au niveau de la moelle et qu'on fasse passer un fort courant, les glandes de la queue se mettent à sécréter presque aussitôt et quelques secondes après, les glandes du dos dans le voisinage des électrodes. Dès qu'on cesse l'excitation, le flux de venin s'arrête pour reprendre dès qu'on pose de nouveau les électrodes. Il est évident que l'activité des glandes situées à l'extrémité de la queue, loin du point d'application de l'excitant, entre en jeu sous l'influence du système nerveux, et ne peut être attribuée à une excitation directe de la glande.

On peut en dire autant des autres modes d'excitation portés sur la peau, ils agissent par l'intermédiaire du système nerveux. Aussi l'étude physiologique du fonctionnement de la glande réside presque entièrement dans celle de ses rapports avec le système nerveux. Cette étude a été faite déjà par C. Phisalix, puis par C. Phisalix et Contejean :

2° Influence des centres nerveux. — *Action des lobes optiques.* — MM. Phisalix et Contejean ont démontré que les glandes à venin granuleux sont sous la dépendance de centres excito-sécrétoires situés dans les lobes optiques et dans la moelle. Ces centres peuvent être excités directement et par voie réflexe, par des expériences qu'il est facile de répéter, et qui donnent une idée saisissante de l'influence du système nerveux sur la sécrétion des glandes cutanées. J'en citerai seulement quelques-unes, parmi celles que j'ai exécutées, renvoyant pour les autres, à la note, que les auteurs précédemment cités ont présentée à la Société de Biologie (14 mars 1891).

Expérience. 22 septembre 1899, *9 h. 30 du matin.* — Sur un individu âgé, vigoureux, la voûte, très dure, des os du crâne est enlevée et les lobes optiques découverts. La paroi postérieure des hémisphères est aussi à nu; la glande pinéale a été arrachée dans l'opération et le troisième ventricule ouvert.

9 h. 55. — Aves une aiguille, je pique les lobes optiques, au niveau du troisième ventricule. Au bout de quelques secondes, la sécrétion commence à la base de la queue; c'est un liquide d'abord opalin, qui bientôt devient laiteux. Puis la sécrétion se généralise; les parotides, les glandes du dos et celles des flancs sécrètent abondamment; leur sécrétion se reproduit après qu'on a essuyé la peau.

10 h. 8. — Tout le corps est de nouveau recouvert de venin granuleux. L'animal marche, mais avec lenteur et un peu d'affaiblissement.

10 h. 30. — On essuie la peau; la sécrétion réapparaît immédiatement; l'animal est immobile et prostré.

11 heures. — La Salamandre est complètement flasque;

une nouvelle excitation des lobes optiques détermine encore l'activité de quelques glandes.

11 h. 35. — La respiration est arrêtée, l'animal paraît mort; l'excitation des lobes par deux gouttes d'acide azotique dilué provoque quelques mouvements de la queue, mais aucune sécrétion glandulaire.

Expérience. 27 juin 1899, *3 h. 30 du soir.* — Les lobes optiques et les hémisphères étant mis à nu,

3 h. 48. — On excite rapidement avec un courant faible la surface des lobes optiques. Immédiàtement la sécrétion laiteuse commence à la queue et se montre ensuite sur les pattes, les flancs, les parotides. Ce sont de petites gouttelettes qui grossissent peu à peu et forment de grosses gouttes blanches. Rosée muqueuse.

3 h. 53. — On essuie les gouttes de venin : elles se reproduisent aussitôt.

3 h. 55. — La sécrétion a cessé.

4 heures. — Nouvelle excitation avec le même courant. Un grand nombre de gouttelettes de venin apparaissent, mais elles sont toutes petites, et ne se reproduisent plus une fois essuyées.

4 h. 12. — On rapproche la bobine induite de deux divisions, et on excite de nouveau avec ce courant plus fort. La sécrétion laiteuse recommence à la queue et aux pattes, mais la peau se dessèche.

4 h. 16. — On augmente encore la force du courant, mais cette fois l'excitation est pour ainsi dire sans résultat. Bâillements réitérés; agitation.

4 h. 40. — On met l'animal dans le chloroforme. Période d'agitation, puis résolution. Aucune glande ne sécrète et la peau reste sèche.

D'après ces expériences, on voit que le pouvoir excito-sécrétoire des lobes optiques s'affaiblit après chaque excitation, et qu'il faut augmenter progressivement l'intensité de l'excitation pour obtenir un résultat positif ; puis la fatigue arrive, les centres s'épuisent, et il est dès lors impossible de faire sécréter les glandes, quelles que soient la nature et la force de l'excitation.

Parmi les excitants chimiques, il en est un qui mérite d'être mentionné, c'est le venin granuleux lui-même. En

effet, il provoque non seulement la sécrétion des glandes, mais détermine des accidents convulsifs, comme s'il avait été inoculé dans les veines.

Expérience. 10 juillet 1899, *11 h. 8.* — Sur une Salamandre, je découvre les lobes optiques, sans enlever les méninges, et je laisse reposer l'animal pendant quelques minutes.

11 h. 13. — L'animal est calme et paraît normal; je dépose sur les lobes une goutte de venin granuleux, frais.

11 h. 26. — Les glandes granuleuses de la queue commencent à sécréter,

11 h. 30. — Puis quelques glandes des parotides et du dos. Les glandes muqueuses sécrètent également. A ce moment, l'animal est immobile, en emprosthotonos, la queue est contracturée et tordue.

11 h. 35. — J'enlève les méninges, et mets à nu les lobes optiques. L'animal est pris d'accès convulsifs.

11 h. 40. — Les convulsions continuent; les glandes muqueuses ne donnent plus; mais les glandes granuleuses sécrètent encore un peu sur la queue, les flancs et le dos.

11 h. 45. — Le corps tout entier est contracturé; la sécrétion des glandes granuleuses, sur la peau desséchée, est abondante.

Action des nerfs. — 1° *Sécrétion directe.* — L'excitation du bout périphérique d'un nerf sectionné détermine la sécrétion de toutes les glandes granuleuses innervées par ce nerf. On a ainsi un moyen de déterminer physiologiquement l'innervation des différents groupes glandulaires. On délimite aisément, par ce procédé, les glandules qui sont innervées par les différentes branches du trijumeau. On voit de même que les parotides sont innervées en grande partie par le facial et reçoivent quelques filets du groupe du vague. Les amas glandulaires des flancs sont innervés par les muscles intercostaux. Pour les membres postérieurs, en particulier, l'expérience est très nette avec le sciatique et le crural ; on peut, par leur excitation, beaucoup mieux que par une dissection,

mettre en évidence la distribution des filets cutanés de ces nerfs.

2° *Sécrétion réflexe.* — Après la section d'un nerf, l'excitation du bout central donne lieu à une sécrétion réflexe. C'est ainsi que l'excitation du bout central du sciatique provoque une sécrétion des glandes granuleuses de la patte symétrique et de celles de la queue.

En pénétrant dans l'orbite par le plafond buccal, on peut isoler très facilement le nerf optique et l'exciter. Même avec un courant faible, on obtient ainsi immédiatement une sécrétion généralisée, comme si l'on avait excité les lobes optiques.

L'irritation directe de la peau par les vapeurs nitreuses, l'ammoniaque, le chloroforme, produit une sécrétion réflexe de toutes les glandes du corps ; ce sont les glandes muqueuses qui sécrètent les premières ; puis les glandes spécifiques. Cette sécrétion est bien d'ordre réflexe, car des lambeaux de peau fraîche placés dans ces vapeurs irritantes ne sécrètent pas, tandis que des queues récemment amputées et dont on a mis la moelle à l'abri des vapeurs, sécrètent abondamment.

Action excito et fréno-sécrétrice. — « Pour obtenir la sécrétion directe ou la sécrétion réflexe par l'excitation du nerf, il faut un courant notablement plus fort et plus longtemps prolongé que pour l'excitation des centres : cela tient probablement à la présence dans le tronc nerveux de filets fréno-sécrétoires ; mais nous n'avons pu encore en démontrer l'existence. » (Phisalix et Contejean.) On sait seulement, d'après les mêmes auteurs, qu'à ce point de vue, l'atropine qui tarit la sécrétion muqueuse inhibe également la sécrétion des glandes spécifiques directement ou indirectement excitées.

Il en est de même de la duboisine, de la cocaïne, des cyanure et sulfocyanure de potassium, du curare à dose

massive, de l'ésérine, des piqûres de chloroforme et de la morphine.

Que les nerfs qui partent des centres nerveux contiennent des filets excito-sécrétoires, c'est ce que montrent les faits suivants : MM. Phisalix et Contejean ont vu « qu'une glande excitée excrète, en peu de temps, beaucoup plus de venin qu'elle n'en pouvait contenir, et que, un peu avant l'épuisement de la glande, la sécrétion devient opaline, presque limpide et fluide, différant sensiblement de la sécrétion normale qui est blanche et visqueuse ».

Ce venin opalin, sécrété pendant l'excitation constante du nerf, contient de moins en moins de granulations actives. Même, lorsqu'on a vidé la glande par expression directe, le venin qui se régénère, dans les jours qui suivent, a tout à fait ce caractère et ne contient qu'un très petit nombre d'éléments figurés. Il est, comme le premier, un venin incomplet, où les substances actives sont en défaut et le support fluide en excès.

C'est dans la production continue de cette partie fluide qu'intervient l'excitation électrique portée sur le nerf, excitation qui agit à la fois sur la membrane propre pour la faire contracter, et sur les vaisseaux du réseau périglandulaire pour en produire la vaso-dilatation.

En effet, lorsque la membrane propre, à fibres lisses, entre en contraction pour expulser son contenu, l'histologie nous a montré que la membrane vasculo-pigmentaire ne suivait pas le mouvement de retrait et restait appliquée contre la paroi dermique. Entre les deux membranes, il existe donc un vide partiel dans les mailles de la couche lamelleuse conjonctive sous-vasculaire. Il se produit de ce fait une vaso-dilatation mécanique qui s'ajoute à la vaso-dilatation due à l'excitation électrique du nerf glandulaire, et un afflux consécutif de liquide

dans l'espace sous-vasculaire ou périglandulaire. Le liquide exsudé dans cet espace peut ensuite traverser la membrane propre soit par osmose, soit par les pores que ses fibres ménagent, et pourvoir à la continuité de l'excrétion.

La nature particulière des éléments figurés du venin, nous permet donc d'affirmer que l'excitation portée sur le système nerveux et en particulier sur le nerf glandulaire, intervient plus spécialement dans les phénomènes mécaniques que dans les phénomènes chimiques de la sécrétion.

Dans ce mécanisme, que nous avions effleuré seulement à propos de l'histologie de la glande, il faut également tenir compte de la présence des fibres orbiculaires de la calotte, qui s'opposent à l'écoulement continu du venin. Si l'on détruit cet écran en enfonçant une épingle fine dans le canal excréteur, on voit aussitôt le venin sourdre par l'orifice et son excrétion devenir continue. Il faut donc, la membrane propre étant en contraction, pour que le venin s'écoule au dehors, que le muscle orbiculaire cède au niveau de l'orifice inférieur épidermique du canal excréteur. Sous quelle influence cède-t-il ? Est-il simplement forcé par le liquide comprimé de la glande ; est-il plutôt inhibé par l'excitation de fibres nerveuses spéciales, c'est ce que nous ne pouvons dès maintenant déterminer. Il faudrait admettre dans cette dernière hypothèse, et en raison de la simultanéité de la contraction de la membrane propre et de l'ouverture du muscle orbiculaire de cette membrane, que les fibres inhibitrices de l'iris glandulaire font partie du nerf moteur de la membrane, ce qui n'est pas invraisemblable.

D'autre part, le venin est d'autant plus aisément expulsé qu'il est plus fluide, et qu'il transmet plus rapide-

ment les pressions exercées sur lui. Cette remarque témoigne en faveur de son action mécanique sur le muscle orbiculaire de la glande, et permet aussi d'expliquer les différences d'action de la pilocarpine sur les deux espèces de glandes à venin, différences qui tiendraient plus à la consistance des venins qu'à l'action physiologique du réactif.

Quoi qu'il en soit pour les détails intimes de ces phénomènes, en raison de la lenteur du travail chimique des noyaux qui aboutit à la sécrétion des granulations de venin, il faut admettre que les substances excito-sécrétrices, comme la muscarine, la strychnine et l'ammoniaque, le venin granuleux lui-même et ses alcaloïdes exercent spécialement leur action sur les phénomènes moteurs de la glande.

Cette réserve étant faite, il est en tous cas bien difficile de séparer nettement les excitations qui actionnent l'excrétion de celles qui pourraient agir sur les noyaux de la glande et en stimuler le travail.

Comme le montrent l'embryologie et le développement, la membrane propre et les noyaux affectent des connexions si intimes qu'il n'est pas déraisonnable de supposer qu'une excitation portée sur l'une puisse tout au moins retentir sur le travail chimique de l'autre. Mais si l'épithélium très spécial des glandes spécifiques est influencé par les excitations portant sur les terminaisons nerveuses motrices de la membrane, cette influence met un certain temps à produire un effet utile ; son action n'est qu'inductrice, puisque les granulations de venin ne sont pas formées aussitôt qu'afflue le liquide venant de la couche capillo-pigmentaire.

Parmi les substances dont l'action sur la sécrétion granuleuse a été essayée, il en est comme la nicotine, la quinine, le chloral, qui, même à dose toxique, n'ont au-

cune influence sur cette sécrétion et ne l'empêchent pas de se produire par l'excitation électrique.

Quant à la pilocarpine, il est intéressant de comparer l'action si intense et si prompte qu'elle exerce sur la sécrétion muqueuse, à son apparente inaction sur la sécrétion granuleuse. Dans trois expériences sur cinq, l'injection de 1, 1,5 et 2 milligrammes de pilocarpine n'a agi immédiatement que sur la sécrétion muqueuse ; dans les deux autres, où il n'avait été injecté que 1 milligramme du réactif, quelques glandes granuleuses ont sécrété isolément et un liquide opalin, mais sans généralisation dans chaque groupe glandulaire, et surtout sans relation proportionnelle avec la dose injectée. Il est probable que, dans ce cas, ce sont les glandes dont le venin n'a pas encore acquis sa viscosité et ses propriétés définitives qui ont été influencées, car il serait difficile de comprendre pourquoi la pilocarpine qui agit si activement sur la membrane propre à fibres lisses des glandes muqueuses, sur les fibres de la vessie et sur les fibres des cornes utérines jusqu'à provoquer la ponte forcée que nous avons plusieurs fois observée, n'agirait pas sur les fibres également lisses de la membrane propre des glandes granuleuses.

Quelques-uns des poisons excito-sécréteurs méritent aussi une mention spéciale, d'après les expériences de MM. C. Phisalix et Contejean.

« Les animaux empoisonnés avec une dose de 2 à 3 milligrammes de strychnine ne sécrètent que dans des cas très rares et très incomplètement. Mais si après avoir lié un animal au milieu du corps avec une bande de caoutchouc très serrée, de façon à ne laisser entre le train antérieur et le train postérieur d'autre communication que la moelle et les vaisseaux qui l'accompagnent, on empoisonne la partie antérieure avec des doses de

strychnine moitié moindres, les phénomènes observés sont très différents.

« Tandis que le train antérieur intoxiqué n'est le siège d'aucune sécrétion, le train postérieur sécrète abondamment. Cette expérience montre que la strychnine, tout en excitant les centres, paralyse les terminaisons nerveuses des glandes à venin.

« Une expérience analogue avec la *muscarine* montre que ce poison agit seulement sur les terminaisons nerveuses sécrétoires ; car dans ce cas, le train antérieur seul sécrète.

« Dans le courant de ces expériences, nous avons constaté aussi que les Salamandres résistent d'une façon remarquable à l'action de certains poisons. C'est ainsi qu'une Salamandre pesant 28 grammes n'a été complètement curarisée qu'après avoir reçu 43 milligrammes de curare. Une grenouille témoin pesant 29 grammes était en résolution complète après avoir reçu $0^{mmg},5$ du même curare.

« La Salamandre résiste à des doses de 4 centigrammes pour la duboisine, de 6 pour l'ésérine, et de 22 pour la morphine. Elle paraît jouir d'une immunité complète pour ce dernier poison. »

2° Préparation du venin granuleux. — Pour obtenir le venin granuleux, on peut employer trois moyens principaux :

1° Exprimer le contenu des glandes, soit par pression directe exercée dans les régions accessibles comme les parotides, la queue, les membres ; soit par pression indirecte au moyen d'un courant tétanisant. Ce procédé a l'avantage de renseigner sur la régénération du venin, que quelques auteurs mettent en doute.

2° Un second procédé consiste à exciter soit les lobes optiques, si l'on veut produire une sécrétion générali-

sée, soit le nerf d'une région, si l'on veut limiter la sécrétion à un territoire déterminé.

On obtient ainsi un venin suffisamment pur pour en constater les propriétés physiques ; le mucus qu'il contient, et dont le principe actif est insoluble dans l'alcool, pourra d'ailleurs en être séparé ultérieurement.

3° On pourrait enfin traiter la peau tout entière par un dissolvant du venin granuleux : alcool, éther, chloroforme ; mais nous reviendrons sur ce procédé qui sert surtout à l'extraction des principes actifs du venin.

3° Propriétés générales du venin granuleux. — Examiné à l'état frais, dès qu'il vient d'être exprimé de la glande, le venin granuleux est un liquide de couleur et de consistance crémeuses. Il devient fluide et opalin après une excitation prolongée de la glande, ou expulsion totale de son contenu. C'est qu'il ne contient plus alors que quelques rares granulations qui, nous l'avons vu, mettent un assez long temps à se former, tandis que le contenu liquide emprunté aux vaisseaux périglandulaires peut se reproduire plus rapidement.

Ce venin répand à l'air une odeur aromatique, rappelant celle du salol. Sa réaction est fortement acide, et sa saveur si amère que les animaux, sur la langue desquels on en dépose une trace, cherchent aussitôt à s'en débarrasser et sont pris de nausées.

Il brunit et se coagule rapidement au contact de l'air ; il se précipite en masse floconneuse blanche, quand on l'exprime directement dans l'eau. Si l'on a ajouté à cette eau une solution d'oxalate de soude ou d'ammonium, l'émulsion s'éclaircit en même temps qu'il se forme au fond du verre un dépôt d'oxalate de calcium. Peut-être le calcium joue-t-il, dans la coagulation du venin, soit à l'air, soit dans l'eau, le même rôle que dans la coagulation du sang.

L'émulsion du venin dans l'eau permet d'en étudier au microscope les éléments figurés. Elle ressemble à du lait. Dans ce liquide opalin, on aperçoit alors les granulations sphériques dont nous avons étudié la formation au cours du développement des glandes, et le réticulum nuageux représentant la partie fluide du venin. Ces granulations ont des diamètres inégaux variant entre 2 et 15 μ. Quelques-unes sont plus grosses que celles qu'on rencontre incluses dans les sacs à venin examinés en coupes ; mais peut-être les réactifs de fixation et de montage les ont-ils réduites, ou peut-être encore, ce qui est plus probable, ont-elles grossi après leur sortie des sacs à venin. Quoi qu'il en soit, les éléments du venin frais fixent les colorants avec la même électivité que si on avait au préalable traité celui-ci par un liquide fixateur ; la seule précaution à prendre, dans ce cas, est d'éviter les colorants à l'alcool qui attaquent et désagrègent la plupart des granulations.

Celles-ci présentent des stries concentriques alternativement sombres et claires, et leur centre est très réfringent ; examinées à la lumière polarisée, un grand nombre d'entre elles, les plus grosses, en général, montrent une croix de polarisation blanche sur fond noir.

La plupart, cependant, sont inactives ; et Drasch fait remarquer, avec raison, que plus la sécrétion devient fluide, plus les granulations biréfringentes y sont rares. On peut ajouter d'ailleurs que, dans ce cas, le nombre des granulations inactives diminue également.

Cette propriété optique des granulations peut être conservée pendant quelques heures, en employant comme fixateur le liquide de Flemming ; elle persiste plus longtemps après l'action de la solution iodo-iodurée. Mais la plupart des liquides fixateurs et des colorants la détruisent, notamment l'alcool, le chloroforme,

l'éther ; et nous n'avons jamais pu observer la biréfringence des granulations sur les coupes montées.

Drasch a tourné la difficulté et a pu voir la biréfringence sur des granulations incluses dans la glande :

« Si on prépare une petite glande à venin de Salamandre qu'on vient de tuer, en enlevant le sac, la membrane capillaire, et, autant que possible, beaucoup de tissu conjonctif lamelleux, qu'on l'arrose avec quelques gouttes de liqueur de Flemming, qu'on la coupe en deux, et qu'on porte l'un des segments ainsi obtenus sous le microscope polariseur, alors apparaissent les cellules à venin neutres (c'est-à-dire ce que j'ai appelé les sacs à venin), incluses dans une masse qui paraît traversée par de nombreuses perles étincelantes de toutes couleurs. »

Drasch en conclut, d'une manière qu'il considère comme irréfutable, que les granulations biréfringentes sont une production exclusive du syncytium, c'est-à-dire du protoplasme général et périphérique de la glande et que les cellules à venin (c'est-à-dire les sacs à granulations) n'y sont pour rien ; ils fourniraient simplement les granulations inactives de la sécrétion.

Dans son assertion, il s'appuie encore sur d'autres faits que j'ai vus aussi de mon côté : c'est la production de cristaux toxiques, dans les préparations de venin frais, aux dépens des granulations biréfringentes. Cette apparition se produit presque instantanément, sous les yeux de l'observateur, lorsqu'on fait passer sous la lamelle qui recouvre le venin frais une goutte d'eau aiguisée d'acide chlorhydrique ou d'acide azotique à 5 p. 100 : à la place même des granulations qu'on voit disparaître, il se forme des aiguilles cristallines qui forment bientôt des faisceaux. Ces cristaux, préparés par le même procédé et en quantités qui permettent d'en

essayer l'action, se montrent très toxiques, ce sont des sels des alcaloïdes du venin. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire d'employer des acides ; ils se forment à l'état d'alcaloïde pur dans les émulsions aqueuses du venin ; mais leur apparition est un peu plus longue à se produire, c'est là toute la différence.

Ainsi, il existe dans le venin des granulations biréfringentes et d'autres, en plus grand nombre, qui ne le sont pas. Dans la glande, ces granulations biréfringentes ne se trouvent pas incluses dans les sacs à venin, mais disséminées dans le syncytium.

De mon côté, j'ai pu constater, par les colorants divers de mes préparations, que le syncytium et les sacs contiennent en général des granulations de même couleur et de même aspect ; en outre que les sacs renferment quelques granulations identiques à celles qu'on trouve en formation à l'intérieur du noyau. En particulier le procédé de Heidenhain m'a montré que, dans le syncytium, il n'existe que des granulations colorées en noir, tandis que dans les sacs, il y a, outre des granulations noires, un grand nombre de granulations grises, à peine colorables.

J'ai pu voir aussi qu'il ne suffit pas que le venin contienne des granulations pour qu'il soit actif ; chez les jeunes Salamandres, nouvellement transformées, et où les glandes ont acquis leur forme définitive, il y a un contenu granuleux, mais inactif. Chez l'adulte, C. Phisalix a signalé le même fait, à savoir que le venin qui devient fluide et opalin après les excitations prolongées, par exemple, devient de moins en moins toxique.

Mais pour toutes ces raisons, faut-il conclure, comme le fait Drasch, que les granulations des sacs et celles du syncytium sont de nature et d'origine tout à fait différente ? Je ne peux admettre cette manière de voir.

L'étude embryologique suivie que j'ai faite du développement des glandes, du développement des sacs à venin et du travail du noyau, les faits physiologiques mêmes qui se rapportent à la lenteur du travail de sécrétion, me portent au contraire à croire que les différences physiques que présentent les granulations du venin, sont dues à l'évolution graduelle de ces granulations, à une maturité imparfaite des jeunes grains, qui n'acquièrent d'emblée ni leur structure physique, ni leurs propriétés chimiques définitives.

4° EXTRACTION ET PROPRIÉTÉS DES SUBSTANCES ACTIVES DU VENIN. — L'action physiologique du venin de Salamandre a été étudiée et signalée sur divers animaux, et même sur l'homme, bien avant qu'on ait songé à en rechercher la nature chimique et à en extraire le principe actif.

Le premier travail important que l'on rencontre sur le sujet est publié, en 1866, par Zalesky. L'auteur y donne un procédé de traitement du venin granuleux et en retire un alcaloïde qu'il appelle *Samandarine* et dont il fait la toxicologie.

Plus récemment, C. Phisalix, en 1889, a retiré du venin granuleux un alcaloïde dont le chlorhydrate cristallise aisément, et qui, tout en ayant les mêmes propriétés physiologiques que la Samandarine de Zalesky, en diffère par quelques propriétés physiques telles que la solubilité et la cristallisation. Il l'appelle *Salamandrine*, comme les autres auteurs français. En 1892, M. le Professeur Arnaud retirait à son tour deux alcaloïdes, un premier identique à la Salamandrine de C. Phisalix, et un second qui semble être une espèce nouvelle différente des deux premières. Enfin Ed. Faust, en 1899, a également isolé deux alcaloïdes dont il a fait une étude plus complète que ses devanciers ; il conclut à deux es-

pèces chimiques différentes, et il donne le nom de *Samandaridine* à l'alcaloïde le moins soluble, celui qui correspond à l'alcaloïde isolé et étudié par C. Phisalix, en conservant le nom de Samandarine à l'alcaloïde découvert par Zalesky.

Nous résumerons les procédés employés par ces auteurs pour l'extraction des alcaloïdes du venin et décrirons ensuite le nôtre qui nous a fourni un rendement plus considérable.

Procédé Zalesky. — La sécrétion crémeuse des glandes granuleuses de la Salamandre est obtenue en raclant avec un scalpel ou mieux avec une cuillère à thé les parties postérieures et latérales de la tête et du dos de l'animal. La masse ainsi obtenue est plongée dans l'eau bouillante, et cet extrait aqueux chaud traité par l'acide phospho-molybdique : il se forme un abondant précipité blanc jaunâtre, floconneux, qui possède une grande toxicité. On le lave, on le dissout dans l'eau de baryte, et on précipite la baryte en excès par un courant de gaz carbonique. On porte à l'ébullition et on filtre. Le filtratum est d'abord distillé, autant que possible à feu nu dans une cornue tubulée ; ensuite il est complètement desséché au bain-marie dans un courant d'hydrogène. Avant que le résidu soit complètement sec, il se forme en abondance de longs cristaux en aiguilles, qui disparaissent par la dessiccation complète. Après celle-ci, il reste une masse amorphe, incolore, cassante, dont la plus grande partie est facilement soluble dans l'eau.

Pendant la dessiccation dans le courant d'hydrogène, une partie de la masse se modifia de telle sorte qu'il se produisit un corps résineux, insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, auquel il donne une fluorescence passagère.

La solution aqueuse ou alcoolique de cette masse,

saturée avec l'acide chlorhydrique et évaporée au bain-marie dans le courant d'hydrogène, abandonne avant la dessiccation de longs cristaux en aiguilles qui disparaissent de nouveau par la dessiccation complète.

La base isolée de sa combinaison chlorhydrique a donné à l'analyse la formule $C^{68}H^{60}Az^{2}O^{10}$; elle s'unit à 2HCl pour former le chlorhydrate : c'est la Samandarine. Cette base est un alcaloïde fixe, qui, desséché, conserve ses propriétés pendant plusieurs mois ; il est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Sa solution est indécomposable à l'ébullition ; mais lorsqu'on dessèche le produit à l'air, il perd d'abord son eau de cristallisation, puis se décompose. Avec les acides, il donne des sels neutres ; l'acide phospho-molybdique, en particulier, le précipite de ses dissolutions ; il en est de même du chlorure de platine. Quand on évapore une solution chlorhydrique de samandarine dans laquelle on a versé du chlorure de platine, il se forme une masse bleue amorphe qui permet de déceler l'alcaloïde.

Dans ce mode de préparation, où l'Auteur utilise la propriété de l'acide phospho-molybdique de précipiter les alcaloïdes, il n'obtient qu'un corps par le traitement du résidu sec. C'est avec le chlorhydrate de ce corps qu'il a réalisé ses expériences sur divers animaux.

C. Phisalix, répétant le procédé de Zalesky, et en suivant attentivement les phases, a observé qu'au début de l'évaporation, dans un courant d'hydrogène, du liquide alcalin, il se forme un précipité blanc pulvérulent qui ne disparaît pas. En décantant à ce moment le liquide soumis à l'évaporation, il a vu que le précipité est un peu soluble dans l'eau et dans l'éther, et que dans la solution éthérée abandonnée à l'évaporation, il se forme de belles aiguilles cristallines qui se groupent en faisceaux. Ces cristaux dissous dans l'eau se montrent

très toxiques ; ils tuent la souris avec les mêmes symptômes convulsifs que le venin entier. L'éther et le sulfure de carbone enlèvent également à cette poudre une substance d'aspect graisseux.

Si, après avoir séparé ce premier précipité, on continue l'évaporation dans le courant d'hydrogène, on obtient un résidu jaunâtre de consistance cireuse. Ce résidu est très alcalin ; l'éther ne lui enlève qu'un peu de substance grasse. Il est peu soluble dans l'eau. Traité par l'eau bouillante, il dégage une odeur agréable de cire d'abeille. La solution aqueuse acidulée par l'acide chlorhydrique et évaporée au bain-marie abandonne de longues aiguilles prismatiques ; elle est très toxique et produit les mêmes symptômes que celles du premier précipité.

L'observation précédente suggère l'idée que deux corps différents peuvent exister dans la sécrétion venimeuse de la Salamandre terrestre. Ils y existent, en effet, comme nous le verrons bientôt, et tout en possédant les mêmes propriétés physiologiques, ils se distinguent par d'autres caractères, entre autres leur solubilité.

Procédé C. Phisalix. — C. Phisalix a employé, pour extraire l'alcaloïde du venin de la Salamandre terrestre la méthode suivante : il exprime le venin directement par pression, ou par excitation électrique, et le reçoit dans l'eau distillée. L'émulsion laiteuse ainsi obtenue est acidifiée par l'acide chlorhydrique ; on filtre et on évapore dans le vide sur l'acide sulfurique. Le résidu est repris par l'alcool à 95°. Celui-ci, évaporé lentement ou distillé, laisse apparaître de beaux cristaux en aiguilles qui sont plongés dans une matière visqueuse, jaunâtre, soluble dans l'alcool. Ces cristaux, lavés avec un peu d'alcool, sont essorés à la trompe et purifiés par plusieurs cristallisations successives.

Si au lieu de recevoir le venin dans l'eau on l'exprime sur une plaque de verre, il ne tarde pas à se coaguler et à se prendre en une masse molle, élastique qui brunit peu à peu à l'air. Pour en retirer l'alcaloïde, on découpe le coagulum en menus fragments, et on l'épuise par l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique à 1 pour 1 000, en chauffant au bain-marie. On filtre, on évapore jusqu'à ce qu'on voie se déposer quelques cristaux ; on laisse la liqueur refroidir ; la cristallisation se fait alors très rapidement. Ce sont des cristaux en aiguilles, groupés soit en faisceaux, soit en étoiles, que l'on purifie comme ci-dessus et qui représentent le chlorhydrate de Salamandrine.

M. le Professeur Lacroix, dont on connaît la compétence en cristallographie, en a déterminé les caractères optiques. Ce sont de petites baguettes allongées, sans pointement, qui forment souvent des mâcles à 60° ; ils sont monocliniques ; les extinctions sont toujours parallèles aux côtés du prisme. Le plan des axes optiques est perpendiculaire à l'allongement. Les cristaux allongés sont couchés suivant deux faces, l'une à allongement négatif, l'autre à allongement positif. Cette dernière est sensiblement normale à la bissectrice de l'angle aigu des axes optiques. Cette bissectrice est positive ; l'angle 2 E des axes optiques est égal à 25°.

Malgré la pureté apparente de la substance cristallisée ainsi obtenue, il était à prévoir qu'elle n'était pas homogène. C. Phisalix a eu recours à l'habileté du Professeur Arnaud auquel on doit la découverte d'intéressants alcaloïdes. Du venin granuleux de 300 Salamandres, exprimé dans l'eau distillée, puis traité par l'acide chlorhydrique, M. Arnaud retira par cristallisations fractionnées deux chlorhydrates différant entre eux par quelques détails de propriétés physiques : l'un de ces sels

est moins soluble dans l'eau, plus blanc, plus dense ; l'autre est plus soluble, moins blanc, moins dense ; le premier est un peu plus toxique que l'autre.

Procédé de Edwin S. Faust. — Cet auteur emploie l'animal entier pour extraire le venin contenu dans la peau. A cet effet, les Salamandres sont tuées par le chloroforme, qui détermine une abondante sécrétion des glandes cutanées, et découpées en morceaux. Ce hachis de Salamandres est arrosé avec une grande quantité d'eau, additionnée d'acide acétique, jusqu'à faible réaction acide, puis porté à l'ébullition ou chauffé pendant plusieurs heures au bain-marie. Après refroidissement, on filtre ; la masse que retient le filtre est de nouveau épuisée au bain-marie par de l'eau légèrement acétifiée. Le filtratum trouble est directement traité par l'acétate de plomb en excès : il se forme un abondant précipité que l'on sépare par filtration. Au filtratum clair, on ajoute de la lessive de soude pour enlever une partie du plomb ; le précipité d'hydroxyde de plomb entraîne une nouvelle quantité d'albumine. Ce précipité est séparé par filtration, et le liquide additionné d'acide sulfurique dilué : le plomb encore dissous précipite à peu près complètement ; nouvelle filtration après laquelle le liquide filtré donne encore la réaction du biuret.

Si l'on ajoute à ce filtratum, qui contient encore un peu d'acide sulfurique libre, de l'acide phospho-tungstique, il se forme un volumineux précipité qui, indépendamment des corps albuminoïdes, renferme la véritable substance toxique de la sécrétion venimeuse. Ce précipité est traité à la manière ordinaire par l'eau de baryte ; on filtre ; le filtratum est neutralisé avec l'acide sulfurique, et le sulfate de baryum formé est séparé par filtration. Le liquide est alors additionné d'alcool qui dissout les alcaloïdes, tandis que les albumines et les pep-

tones restent en partie insolubles. L'alcool filtré est concentré par évaporation ; le résidu sirupeux est encore additionné d'alcool et filtré. On évapore de nouveau et on renouvelle cette opération plusieurs fois. On obtient enfin une solution de *Samandarine* ne donnant que très faiblement la réaction du biuret, et qui peut être conservée sans altération pendant des mois. E. Faust débarrasse complètement cette solution de traces de peptones, en la traitant à nouveau par la baryte caustique, finement pulvérisée. Les peptones forment avec le baryum un précipité insoluble dans l'alcool, ce qui permet d'obtenir une solution de Samandarine, pure de toutes traces d'albuminoïdes, et ne donnant plus la réaction du biuret.

La Samandarine ainsi préparée ne cristallise pas ; elle est insoluble dans l'éther éthylique ainsi que dans l'éther de pétrole.

Après avoir vainement essayé d'en faire des sels cristallisables avec les acides chlorhydrique, azotique, acétique, oxalique et picrique, E. Faust a réussi à préparer le sulfate cristallisé par le moyen suivant : la solution de Samandarine est acidulée avec l'acide sulfurique, et précipitée de nouveau avec l'acide phospho-tungstique pur ; le précipité rassemblé sur le filtre est bien lavé, puis décomposé à la manière ordinaire par la baryte caustique pure ; on filtre, et la baryte est précipitée par l'acide sulfurique et un courant d'acide carbonique.

Si on neutralise, par l'acide sulfurique, la solution aqueuse de Samandarine ainsi obtenue, et qu'on évapore à sec, à une chaleur modérée, on obtient un résidu amorphe, faiblement coloré en jaune et soluble dans l'alcool. La solution alcoolique est additionnée d'éther jusqu'à la production d'un trouble persistant : on voit alors se former, au bout de quelques jours, à basse température, de très fines aiguilles cristallines microsco-

piques, qui se réunissent en touffes ou en amas étoilés. Ces cristaux sont lavés avec un mélange d'alcool et d'éther, et desséchés.

Si on en fait à chaud une solution de concentration moyenne et qu'on laisse lentement refroidir, il se forme de belles aiguilles de 1^{cm} 1/2 de long. Ces cristaux tombent en efflorescence à l'air ; ils sont lévogyres et dévient à — 53°,59 le plan de polarisation. La constitution de ce corps, établie par l'analyse élémentaire, correspond à la formule $C^{52}H^{80}Az^4O^2 + SO^4H^2$, que l'on peut écrire, l'acide sulfurique étant bibasique $(C^{26}H^{40}Az^2O)^2 + SO^4H^2$.

Si l'on ajoute à la solution de sulfate de Samandarine une lessive de soude, la base devient libre et se sépare sous forme d'huile légèrement colorée en jaune qui, même après un séjour de deux semaines à la glacière, ne se congèle pas.

Additionnée d'acide chlorhydrique concentré et porté à l'ébullition, la Samandarine donne naissance à un corps d'aspect huileux, sur la nature duquel des données précises ne peuvent être fournies.

Le sulfate de Samandarine peut être décelé par une réaction donnant un produit coloré : si on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré sur des cristaux de sulfate, et qu'on porte à l'ébullition, on aperçoit, au bout de quelques minutes, une coloration violette, qui devient bleu intense par une ébullition plus prolongée.

Cette réaction explique l'observation de Zalesky relativement au chlorure de platine, qu'il fait agir sur une solution chlorhydrique de Samandarine : par évaporation à sec, il se forme une masse bleue amorphe, transparente et insoluble dans l'eau, mais dans la production de laquelle le chlorure de platine ne joue aucun rôle. Chez les alcaloïdes connus, on n'observe cette réaction précise

qu'avec la vératrine qui, dans les mêmes conditions, donne une belle coloration rouge.

Séparation d'un deuxième alcaloïde dans le procédé de Faust. — Le premier précipité obtenu avec l'acide phosphotungstique, dans la décoction de Salamandre préparée comme il vient d'être dit, est additionné d'eau de baryte qui met le ou les alcaloïdes en liberté. On neutralise avec l'acide sulfurique et on filtre pour séparer le sulfate de baryum. De la solution chaude, neutre, donnant encore la réaction du biuret, il se sépare un sulfate cristallisé dont la base diffère de la samandarine par sa constitution et quelques-unes de ses propriétés. Faust lui a donné le nom de *Samandaridine*. Cette base qui correspond probablement à celle du premier précipité obtenu par C. Phisalix en employant la méthode de Zalesky, a pour constitution ($C^{20} H^{31} Az O$) ; et son sulfate $(C^{20} H^{31} Az O)^2 + SO^4 H^2$.

Ce sulfate est moins soluble dans l'eau et dans l'alcool que le sulfate de samandarine, et n'a pas d'action sur la lumière polarisée. Avec l'acide chlorhydrique à l'ébullition, la Samandaridine se comporte comme la première, donnant d'abord une coloration violette, puis bleu intense si l'on prolonge l'ébullition.

Par distillation sèche avec le zinc en poudre, elle donne un distillat alcalin dont l'odeur fait aussitôt penser à la présence de pyridine, de quinoléine ou de leurs dérivés.

En traitant ce distillat par l'eau acidulée à l'acide chlorydrique, la plus grande partie du produit se dissout ; on a une solution acide qu'on agite avec de l'éther ; puis on décante celui-ci, tandis que le résidu aqueux est filtré bouillant sur noir animal. On ajoute au filtratum chaud et acide du chlorure de platine. Par refroidissement, il se forme de fines aiguilles cristal-

lines d'un jaune sombre ; et ces cristaux essorés fondent à 261°. $0^{gr},1622$ de cette substance calcinée laissent un résidu de $0^{gr},0444$ de platine, c'est-à-dire équivalant à 27,36 p. 100 de platine. Le point de fusion, ainsi que la teneur en platine du sel double ainsi préparé, et isolé par l'auteur des produits de décomposition de la Samandaridine, caractérisent ce même corps comme isoquinoléine. Pour le chloroplatinate d'isoquinoléine, le point de fusion est 263° et la composition $(C^9 H^7 Az HCl)^2 Pt Cl^4 + 2 H^2 O$ correspondant à une teneur en platine de 27,59 p. 100. La Samandaridine serait d'après cela un dérivé d'une substance hydrocarbonée hexacyclique contenant de l'azote dans son noyau.

Si l'on compare la constitution $C^{26} H^{40} Az^2 O$ de la Samandarine à la formule $C^{20} H^{31} Az O$ qui correspond à la Samandaridine, on voit que la première contient en plus de la seconde $C^6 H^9 Az$, c'est-à-dire un ensemble très voisin d'un groupe méthylpyridique $C^5 H^5 (CH^3) Az$. L'auteur en conclut qu'on pourra peut-être réussir à obtenir de la Samandarine par l'action d'un halogène méthylpyridique sur la Samandaridine, ou inversement obtenir de la Samandaridine par dédoublement de la Samandarine. Mais on n'a pu encore justifier cette hypothèse. Jusqu'ici, ajoute E. Faust, on pensait que les alcaloïdes toxiques appartenant aux dérivés de la quinoléine étaient exclusivement formés par les végétaux. Par la préparation des deux alcaloïdes précédents, obtenus purs, et leur identification comme dérivés de l'isoquinoléine, cette possibilité est aussi démontrée pour les organismes animaux.

L'action physiologique de la Samandaridine est la même que celle de la Samandarine ; elle n'en diffère que par sa moindre toxicité.

Des 800 Salamandres sur lesquelles a porté l'intéres-

sant travail de M. E. Faust, il a retiré en tout 5gr,8 des deux sulfates ; ce qui est un rendement assez faible, bien que les produits soient très purs. Cela tient sûrement à ce qu'il a employé tout l'animal, au lieu de n'opérer que sur le venin exprimé, ou tout au moins sur la peau qui, seule, contient des alcaloïdes en quantité appréciable. Il a de la sorte inutilement introduit dans sa préparation des substances qu'il a fallu précipiter successivement, et en grande masse par rapport aux principes à extraire. Les précipités successifs et nombreux de son procédé ont retenu et entraîné mécaniquement la plus grande partie des alcaloïdes. On ne peut comprendre ce mode de procéder que par le temps qu'a voulu gagner E. Faust à préparer ses matériaux, car il faut avouer que l'expression directe des glandes est une opération assez longue ; mais le dépouillement de l'animal est un moyen beaucoup plus rapide, et qui donne encore de bons résultats.

Procédé de l'auteur. — Le liquide laiteux, fourni par l'expression des glandes granuleuses de la Salamandre dans l'eau distillée, est concentré par évaporation à basse température et précipité par cinq à six fois son volume d'alcool à 95°, qui précipite les albuminoïdes et dissout les principes immédiats générateurs des alcaloïdes. On met évaporer le filtratum dans le vide de la trompe. Au fur et à mesure que l'évaporation avance, on voit apparaître des cristaux blancs qui, à la fin de l'opération, occupent tout le fond du cristallisoir ; c'est la Salamandridine.

Ces cristaux vus au microscope ont la forme d'aiguilles groupées en faisceaux ou en étoiles ; ils sont légers et secs, et possèdent les propriétés physiologiques du venin entier.

Une partie de l'extrait alcoolique ne cristallise pas,

et reste à l'état de substance pâteuse et jaunâtre. Cette substance, reprise par l'alcool et par l'eau, peut encore donner une certaine quantité de cristaux. Ce procédé fournit presque sans déchet, et sans manipulations compliquées un des alcaloïdes du venin de Salamandre. Le rendement est, en effet, assez satisfaisant : 14 Salamandres ont donné, seulement pour les glandes caudales, 65 milligrammes de cristaux purs, ce qui équivaut à 0^{gr},464 pour 100 Salamandres. Si l'on considère que le nombre des glandes de la queue n'est guère que le cinquième du nombre total des glandes granuleuses, on arrive au chiffre de 2^{gr},320 d'alcaloïde pour 100 individus, ou de 17^{gr},560 pour 800. Par son procédé, Faust n'a trouvé pour ce même nombre de 800 Salamandres hachées que 4 grammes de sulfate de Salamandridine et 1^{gr},8 de sulfate de Salamandrine, soit 5^{gr},8 seulement pour les deux alcaloïdes.

Il est presque impossible, on le comprend, quelque moyen que l'on emploie, de faire sortir tout le venin des glandes granuleuses. Aussi si l'on veut compléter l'extraction du principe actif restant dans la peau, faut-il avoir recours à une manipulation complémentaire. L'animal dont on a exprimé la plus grande partie du venin, par pression directe, est chloroformé et dépouillé ; la peau est plongée dans l'alcool à 95°, qui coagule comme on sait le venin muqueux, et on la laisse macérer pendant plusieurs jours. On décante ensuite l'alcool, on exprime celui qui reste dans la peau, on filtre et on distille au bain-marie jusqu'à réduction de moitié du volume du liquide environ, puis on met évaporer à la température de 30°. Dans ce liquide alcalin, on voit se déposer peu à peu un précipité blanchâtre qui, vu au microscope, se montre formé de petites sphères hérissées d'aiguilles cristallines. On les sépare par filtra-

tion, on les lave sur le filtre, à l'eau distillée, puis on les reprend par l'eau bouillante, et on filtre de nouveau : au fur et à mesure que le liquide filtré se refroidit, il se trouble par la formation d'un précipité blanc qui se prend en masse. Celui-ci est constitué par de belles aiguilles groupées en pinceaux ou en étoiles. Ces cristaux représentent le premier alcaloïde isolé par C. Phisalix. Les eaux mères sont à nouveau réduites par évaporation : il ne tarde pas à se former à leur surface de nouveaux cristaux très blancs, en grandes aiguilles qui flottent en voile épais. Ces cristaux moins denses, et plus solubles que les premiers représentent le deuxième alcaloïde de M. Arnaud.

Essai de séparation des principes immédiats du venin granuleux. — Jusqu'ici les auteurs qui, par des procédés divers, ont extrait les alcaloïdes du venin de Salamandre et déterminé leur constitution chimique, n'ont pas recherché sous quelle forme la substance active s'y rencontre. Existe-t-elle à l'état libre, en dissolution dans le plasma glandulaire ; fait-elle partie d'une combinaison chimique complexe, ou bien encore serait-elle un produit de formation secondaire, sous l'influence de réactifs chimiques agissant soit dans l'organisme, soit en dehors de lui ? C'est ce que nous avons essayé d'élucider. Si on reçoit dans l'alcool fort le venin directement exprimé des queues de Salamandre, et qu'on mette évaporer cet alcool dans le vide, on obtient un extrait très toxique de consistance molle, de couleur jaunâtre, à odeur parfumée, dans lequel il n'apparaît pas de cristaux.

De même, si on plonge dans l'alcool fort les peaux desséchées, après les avoir ou non traitées par le sulfure de carbone, l'extrait alcoolique, aussi très toxique, n'abandonne pas de cristaux par évaporation.

Les alcaloïdes dont l'alcool est un des meilleurs dissolvants, n'existent donc pas à l'état libre dans le venin.

Ces résultats se modifient si l'on traite ultérieurement l'extrait alcoolique de venin ou de peaux sèches par l'eau distillée, ou qu'on reçoive le venin dans l'eau, avant addition d'alcool, ou enfin qu'on plonge, comme dans mon procédé, les peaux fraîches dans l'alcool.

En effet : ajoutons de l'eau distillée sur cet extrait alcoolique fort de venin frais : il se produit un léger louche qui disparaît peu à peu, en même temps qu'on voit se former dans le liquide de fines aiguilles cristallines qui se groupent en faisceaux ou en mâcles ; ces cristaux sont de la Salamandridine. Pendant cette réaction, l'odeur primitive se développe davantage, et rappelle celle du miel ou du coing. On décante pour séparer les cristaux de l'eau jaunâtre et parfumée, et on les purifie.

Le liquide parfumé concentré par évaporation rapide, reste sirupeux ; quoiqu'il ne contienne plus de cristaux visibles au microscope, il est encore très toxique, car il suffit de $0^{cc},0066$ pour provoquer en deux minutes, chez la grenouille, une attaque tonico-clonique, suivie d'une paralysie avec secousses cloniques, qui se termine au bout de 3 jours par la mort. Il était à présumer qu'une nouvelle addition d'eau dans ce liquide produirait une nouvelle apparition de cristaux toxiques, c'est en effet ce qui a lieu : on obtient une cristallisation aussi abondante que la première. On peut répéter plusieurs fois de suite la même opération ; vers la quatrième ou la cinquième, l'addition d'eau ne fait plus apparaître de cristaux ; on a un résidu toujours parfumé, mais très toxique, et contenant par conséquent encore des alca-

loïdes. Injecté à une grenouille, il produit les accidents caractéristiques à la dose de $0^{cc},00078$, dose neuf fois plus faible que celle qui suffisait après l'enlèvement des premiers cristaux. Cette différence est certainement beaucoup plus grande que l'erreur possible. La toxicité continue et même croissante du résidu ne s'explique guère que par les réactions chimiques, que l'addition d'eau a provoquées. *Il est donc permis de penser que c'est par hydratation des principes immédiats, et dédoublements ultérieurs, que les alcaloïdes sont mis en liberté.*

Les principes immédiats qui contiennent les alcaloïdes du venin sont donc solubles dans l'alcool fort ; ils sont également solubles dans quelques autres réactifs, comme nous allons le voir :

Si on plonge dans le chloroforme des peaux fraîches de Salamandre, il se fait une plasmolyse lente et graduée qui expulse ou fait exsuder parmi les produits constitutifs de la peau et des glandes, ceux qui sont insolubles dans le chloroforme. Le liquide déplacé par le chloroforme vient surnager à la surface de celui-ci ; il est fortement alcalin. Aspirons-le au moyen d'une pipette, et injectons-en 1^{cc} dans le péritoine d'une grenouille. Au bout de dix minutes environ, la respiration du sujet devient intermittente et irrégulière, le saut pénible. La parésie augmente ; l'animal a peine à se mouvoir et, mis sur le dos, ne peut se retourner. Quant on l'excite, il réagit à peine par quelques mouvements des pattes ; au bout d'une heure, c'est la flaccidité absolue, qui aboutit à la mort. A aucun moment, on n'observe de mouvements convulsifs. Le symptôme caractéristique déterminé par la Salamandrine étant la convulsion, on peut donc en conclure que le liquide exsudé n'en contenait pas trace ; il manifestait au contraire l'action du venin muqueux. Les principes immédiats contenant les

alcaloïdes ont été dissous entièrement par le chloroforme, ainsi que les corps gras du venin. Après distillation, l'extrait chloroformique de peau, laisse un résidu visqueux, huileux, jaunâtre, de réaction neutre. Ce résidu est, comme on peut s'y attendre, très toxique ; il tue la grenouille en quelques heures à la dose de $0^{cc},14$ en produisant les accidents convulsifs habituels. Mes tentatives pour en retirer les corps cristallisables sont restées infructueuses.

Le traitement des peaux fraîches par le chloroforme, constitue en même temps un moyen de séparation des principes immédiats des corps toxiques, du venin muqueux et du venin granuleux.

Quand on répète l'expérience précédente en substituant l'éther au chloroforme, dans le produit plasmolysé dominent les principes toxiques du venin granuleux ; $0^{cc},3$ de ce liquide injecté à une grenouille produisent des convulsions caractéristiques en vingt à vingt-cinq minutes. Quant à l'éther lui-même, il abandonne un résidu onctueux et jaune dans lequel on voit au microscope des cristaux en aiguilles et en mâcles. Si on émulsionne ce produit avec un peu d'eau et qu'on l'inocule à une grenouille, on observe une paralysie immédiate, puis dix minutes après l'inoculation une attaque tonicoclonique, suivie de quelques autres, et la mort en vingt-cinq minutes. L'éther a donc dissous lui aussi des principes immédiats toxiques, mais un peu moins que le chloroforme, puisqu'il en est resté dans le liquide plasmolysé.

En essayant de la même manière, mais sur des peaux séchées dans le vide, l'action dissolvante du sulfure de carbone, on obtient par distillation de sulfure un extrait huileux, jaunâtre, neutre, très riche en cholestérine : celle-ci se cristallise spontanément, et peut

ainsi être séparée. Cet extrait sulfo-carboné est soluble dans l'éther, mais très peu dans l'alcool ; au microscope, on aperçoit dans l'extrait, des cristaux de cholestérine, et des globules sphériques ou ovoïdes à zones concentriques alternativement claires et sombres ; la plupart de ces globules présentent la croix de polarisation.

Contre toute prévision, l'extrait sulfo-carboné, inoculé à la grenouille, a occasionné la mort avec les accidents convulsifs caractéristiques du venin. Il faut donc en conclure que le sulfure de carbone a aussi dissous les principes immédiats toxiques, et cela en assez forte proportion, car il suffit de $0^{cc},14$ de l'extrait huileux pour tuer une grenouille en vingt-quatre heures.

Cependant la plus grande partie de la substance active est restée dans la glande, d'où on peut l'extraire par l'alcool fort : des peaux sèches, épuisées à trois reprises par le sulfure de carbone, ont été plongées dans l'alcool à 95°. L'alcool distillé dans le vide ou à l'air, laisse un résidu jaunâtre, visqueux, dans lequel surnagent quelques gouttelettes huileuses de couleur plus sombre. Ce résidu, très acide, reste liquide à l'air, et ne se dessèche pas complètement à la chaleur ; il reste incristallisable quand on ajoute de l'eau distillée ou même de l'eau acidulée. Cet extrait alcoolique est trois fois plus toxique que l'extrait sulfo-carboné, et produit les mêmes symptômes chez la grenouille.

Des essais précédents nous pouvons conclure : 1° que les alcaloïdes n'existent pas à l'état libre dans la glande ; ils s'y trouvent sous forme de principes immédiats que nous n'avons pu isoler encore, et qui sont très solubles dans l'alcool et le chloroforme, un peu moins dans l'éther et le sulfure de carbone ; 2° que les actions chimiques qui aboutissent à la séparation des alcaloïdes nécessitent le contact de l'eau, ce qui permet de penser

qu'elles sont dues à une hydratation suivie de dédoublement.

Les deux espèces de cristaux obtenus par cristallisations successives et qui diffèrent entre eux par leur solubilité et leurs poids spécifiques correspondent-ils aux deux alcaloïdes isolés et analysés par E. Faust ? Pour les identifier, il faudrait déterminer leurs constantes physiques ; malheureusement la quantité de substance dont nous pouvions disposer après essais physiologiques, était insuffisante pour cette recherche.

Toutefois en nous fondant sur les différences de toxicité, nous ne croyons pas que ces deux sortes de cristaux représentent la Samandaridine et la Samandarine de Faust. En effet, d'après ce dernier auteur la dose de Samandaridine nécessaire pour déterminer la mort avec les mêmes symptômes est sept à huit fois plus grande que celle de Samandarine. La différence de toxicité entre nos alcaloïdes est moindre : chez la grenouille, la dose mortelle minima est environ $0^{mmg},6$ pour le premier alcaloïde, le moins soluble, et de $0^{mmg},5$ pour le second. Il est donc probable que la Salamandrine se trouve en solution dans le résidu sirupeux très toxique, qui reste après la séparation des cristaux par les procédés que nous avons employés. Ce résidu renferme encore quelques sels qui cristallisent, mais qui ne sont pas toxiques. Après les avoir enlevés, le liquide n'a rien perdu de sa toxicité ; il est insoluble dans l'éther, dans le mélange d'alcool et d'éther, et ne cristallise pas spontanément.

En résumé, on peut extraire du venin de Salamandre trois alcaloïdes. Les deux premiers cristallisent aisément et se distinguent par leurs caractères physiques (Arnaud) ; l'un d'eux correspond à la Salamandridine de Faust, et nous l'appelons *Salamandridine ;* le troisième

cristallise difficilement et diffère des deux autres par ses caractères physiques et chimiques : c'est la Samandarine ou *Salamandrine* proprement dite, isolée en premier lieu par Zalesky : ce sont les deux premiers alcaloïdes que nous avons préparés et utilisés pour nos expériences physiologiques.

5° ACTION PHYSIOLOGIQUE DU VENIN GRANULEUX ET DE SES ALCALOIDES. — L'action physiologique du venin de Salamandre produit les mêmes symptômes généraux que les alcaloïdes toxiques qu'on en retire ; ce qui explique la connaissance assez exacte que l'on possédait de l'envenimation salamandrique, bien avant que les travaux de Gratiolet et Cloëz, et de Zalesky eussent attiré l'attention sur les propriétés chimiques du venin, et permis à ce dernier auteur d'en isoler un principe actif.

Les alcaloïdes isolés ensuite soit par C. Phisalix, soit par M. Arnaud, soit par E. Faust, ou enfin par moi-même, ne possèdent entre eux que des différences insignifiantes, portant sur la dose toxique et sur la durée de la survie ; mais non sur la succession ni la nature des symptômes.

On peut donc, dans l'étude physiologique, employer soit le venin en nature, à la manière des empiriques et des empoisonneurs ; soit les alcaloïdes ou leurs sels, ce qui permet d'établir pour chacun d'eux les doses toxiques minima qui agissent sur les différents animaux.

1° *Action du venin en nature.*

a) *Venin introduit dans l'estomac.*

EXPÉRIENCE. 21 septembre 1899, *11 h. 30 du matin.* — J'introduis dans l'estomac d'un chien de taille moyenne du poids de 5 kilogrammes environ, une boulette formée de farine mélangée à la sécrétion venimeuse exprimée de 4 Salamandres.

Au bout de 2 minutes, le chien est agité, il tremble pendant quelque temps, met sa queue entre ses jambes et devient triste.

11 h. 35. — Il se tient assis sur ses pattes de derrière, puis se couche complètement, et reste ainsi jusqu'à midi et demi. A ce moment il semble remis.

Cette expérience confirme une expérience analogue de Maupertuis qui prétend avoir nourri un chien et un coq indien avec une Salamandre entière coupée en morceaux et sans inconvénient pour ces animaux. Zalesky dément ce fait, sans expérience à l'appui de sa critique. Il se peut fort bien que dans ce genre d'expérimentation, interviennent dans l'estomac des réactions moins favorables à la mise en liberté des alcaloïdes, ou peut-être ceux-ci sont-ils en partie annihilés ou détruits dans l'intestin et le foie.

Une expérience de C. Phisalix tendrait à montrer que cette dernière hypothèse est la plus probable :

Expérience. 23 juillet 1899, *10 h. 30. du matin.* — On introduit dans l'estomac d'un petit chien, du poids de 1^{kg},540, 8 milligrammes de chlorhydrate de salamandridine : l'animal pousse aussitôt de petits cris plaintifs, a de la salivation très abondante.

10 h. 45. — Il est pris de nausées, de vomissements et va à la selle.

11 h. 10. — Nouveaux efforts de vomissements, sans résultats.

Les symptômes se bornent là, et l'animal se remet peu à peu.

Une expérience faite avec 10 milligrammes pour une souris donne des résultats analogues : la souris éprouve un malaise manifeste, a des nausées et des hoquets ; mais le lendemain, est tout à fait remise.

20 milligrammes introduits pareillement dans l'estomac d'un cobaye ne produisent pas plus d'effet.

Pour tuer les animaux dans ces conditions, il faut des doses beaucoup plus fortes qu'en injection hypodermique.

b) *Venin en nature déposé sur la langue.* — Les résultats de l'expérience changent, si, au lieu d'introduire le venin dans l'estomac, on le projette directement, en pressant les glandes à venin, sur la langue des animaux. Encore est-il des animaux, comme le cobaye, même nouveau-né, insensibles à ce genre d'envenimation ; mais la grenouille et le chien réagissent vivement, comme on peut le voir par les expériences suivantes :

Expérience. 29 novembre 1899, *3 h. 18 du soir.* — Je projette du venin, exprimé des glandes caudales d'une Salamandre, sur la langue d'une rana temporaria.

Aussitôt, la grenouille salive, sa muqueuse buccale rougit fortement, elle est prise de nausées très vives, et passe les pattes antérieures sur sa langue pour la débarrasser du corps sapide.

3 h. 28. — Le saut provoqué devient paresseux, l'animal a de l'asthénie; puis tout à coup il fait des bonds dans le sens vertical et retombe.

3 h. 30. — Il est aussitôt pris d'une attaque tonico-clonique; il reste en opisthotonos, puis des secousses cloniques se produisent en même temps que reviennent les nausées. L'animal laisse échapper le contenu du rectum; la sécrétion cutanée est exagérée.

3 h. 40. — Les secousses cloniques continuent dans les membres.

3 h. 45. — La grenouille, complètement flasque, est sur le dos, et ne peut se retourner; elle est encore agitée de secousses cloniques intermittentes.

7 *heures.* — Résolution complète dans laquelle la grenouille est restée trois jours. Elle est restée depuis malade et étique, bien qu'elle ait été nourrie et soignée.

Le chien est plus sensible encore que la grenouille à l'influence du venin ; il en meurt plus rapidement ; en 35 minutes pour 1/10 de centimètre cube de venin, et pour un chien de 1 kilogramme, d'après une expérience de C. Phisalix ; en 8 heures d'après mon observation personnelle, portant sur un jeune chien encore à la mamelle.

Expérience. 29 novembre 1899, *3 heures du soir.* — J'exprime sur la langue d'un jeune chien, âgé de 10 jours et pesant 400 grammes, une quantité de venin frais, correspondant à peu près à 1/15 de centimètre cube (même quantité que dans l'expérience précédente avec la grenouille).

Aussitôt salivation abondante, crachements; la langue prend une teinte rouge vif.

En moins d'une minute, tremblement généralisé du corps et des membres, nausées intenses.

3 h. 3. — Raideur tétanique des membres et de tout le corps, en opisthotonos; larmoiement, diarrhée.

3 h. 5. — Le petit chien tombe sur le flanc, salive abondamment, les pattes raides, puis la respiration devient difficile, et tout le corps est agité de secousses tonico-cloniques.

3 h. 10. — La respiration se ralentit encore : trois ou quatre respirations par minute; l'animal gémit, la bouche entr'ouverte et la langue sortante; il est immobile et en paralysie flasque.

3 h. 18. — Contractions irrégulières du diaphragme : sept ou huit respirations par minute. Plus de secousses spontanées ni réflexes; la température s'abaisse rapidement au-dessous de 30°.

De temps à autre quelques vagissements accompagnés de mouvements très légers.

8 h. 30. — La température est toujours très basse; je réchauffe l'animal, les mouvements spontanés réapparaissent peu à peu; il se plaint de plus en plus, et pousse de petits cris, comme les nourrissons qui ont des coliques.

10 h. 30. — Les mouvements réflexes de succion réapparaissent nettement, l'animal tette le doigt imprégné de lait. Il est enveloppé dans une couverture de laine, et posé sur une bouillotte contenant de l'eau chaude. Malgré cette précaution, la température s'abaisse, et il meurt vers 11 h. 30 du soir.

A l'autopsie, congestion vive de la muqueuse buccale, larges taches hémorrhagiques sur la muqueuse stomacale, congestion de toute la muqueuse de l'intestin grêle avec pointillé hémorrhagique. Infiltration hémorrhagique des parois du rectum et de l'appendice cæcal.

Infiltration hémorrhagique du myocarde et de la substance médullaire des reins. Congestion des poumons.

c) *Venin en nature introduit sous la peau.* — Le venin introduit sous la peau d'une souris y produit les mêmes

symptômes que s'il était déposé sur la langue, et donne lieu aux mêmes attaques tonico-cloniques, se terminant par la mort.

Mais le cobaye est plus résistant, car la même expérience répétée sur un jeune cobaye de 3 mois, produit bien les mêmes symptômes, mais n'aboutit pas à la mort. Sur un cobaye adulte, il ne se produit que des effets insignifiants, ce qu'on doit attribuer à la coagulation immédiate du venin, et à une absorption lente qui ne s'exerce qu'à la surface du coagulum.

d) *Action du venin frais sur la cornée.* — Lorsqu'on presse les glandes granuleuses de la Salamandre, ou qu'on enlève la peau de l'animal, pour en retirer les alcaloïdes, il arrive souvent que l'on reçoit du venin dans les yeux, ce qui permet d'en analyser exactement les premiers effets.

Sur les paupières, l'irritation est immédiate et provoque une rougeur et une cuisson un peu plus intenses que celles que provoque le mucus de grenouille. Mais ces phénomènes sont passagers ; ils durent à peine une heure pour la cuisson, deux heures au plus pour la rougeur.

Lorsque le venin est tombé directement sur la cornée, il produit une vive irritation, d'abord mécanique, due à sa coagulation rapide. Il en résulte un larmoiement immédiat, et l'impossibilité de maintenir les paupières ouvertes. Les vaisseaux de la conjonctive, du globe oculaire et de la caroncule lacrymale sont très injectés ; l'œil est douloureux dans son ensemble, comme après l'introduction sous les paupières d'un corps étranger résistant. Puis la sensation douloureuse s'atténue, d'autant mieux qu'en pareil cas, on s'empresse de retirer le coagulum irritant.

Sur les animaux (cobaye, lapin), le contact un peu

plus prolongé du venin détermine les mêmes symptômes ; mais il s'ajoute une irritation chimique due, soit au venin en nature dont on connaît la réaction fortement acide, soit aux produits qui se forment à la surface du coagulum, par contact avec la sécrétion lacrymale. La cornée se dépolit, et perd sa limpidité, mais la kératite est légère, sans doute parce que l'entraînement des corps irritants se fait assez rapidement sous l'influence de l'hypersécrétion lacrymale.

C'est probablement aussi pour cette dernière raison que le venin déposé en nature sur la cornée, ne produit pas d'effets généraux d'intoxication.

2° *Action des alcaloïdes et de leurs sels.*

Action sur les mammifères. — L'action du chlorhydrate de Salamandridine sur les mammifères, et en particulier sur le chien qui présente une grande sensibilité au venin, a été étudiée dans ses détails par MM. C. Phisalix et Langlois ; nous donnons donc les résultats qu'ils ont obtenus à ce sujet.

En procédant par doses fractionnées ($1^{mmg},5$ en injection intra-veineuse pour des chiens de 8 à 12 kilogrammes), on suit pas à pas la marche des phénomènes. Après la première injection, on observe presque immédiatement de l'agitation, de l'inquiétude, puis de la salivation, du larmoiement, des vomissements, du tremblement, de la dyspnée. Pas de modifications pupillaires, ni de troubles moteurs évidents.

En augmentant progressivement la dose ($2^{mmg},5$), outre les symptômes ci-dessus qui s'exagèrent, on observe quelques contractions fibrillaires dans la face (lèvres et paupières), aboutissant presque aussitôt à de véritables convulsions, d'abord localisées dans les muscles de la face et de l'œil (nystagmus); puis les convulsions gagnent les muscles du tronc et des membres, mais il s'écoule souvent un certain temps (deux à quatre minutes) entre les convulsions des muscles de la face et du tronc. Cette dissociation n'existe plus si l'on donne d'emblée une dose massive (5 milligrammes).

L'attaque généralisée présente une forme tonico-clonique. La phase tonique dure pendant trois à quatre secondes, et est

suivie de la phase clonique, qui persiste plus longtemps et dont l'intensité est très variable. L'attaque peut être unique, multiple avec intervalles de calme, ou subintrante. Contrairement à l'opinion de E. Faust, la période convulsive peut durer quarante à cinquante minutes sans amener la mort; les accidents s'affaiblissent insensiblement et se terminent par la somnolence, puis l'animal revient à son état normal. Il n'y a pas de troubles consécutifs au moins pendant un mois.

En raison de l'analogie de la Salamandridine avec la strychnine, au point de vue de l'action physiologique, C. Phisalix avait pensé que le chloral aurait vis-à-vis de l'alcaloïde du venin des propriétés antagonistes, et c'est en effet ce qu'il a constaté en 1893 au cours d'une expérience sur un chien de 6 kilogrammes, chloralisé depuis 5 heures et refroidi sur la gouttière. Il a pu injecter dans la saphène 6 milligrammes de chlorhydrate de Salamandridine, sans provoquer d'accidents convulsifs, et sans que la pression sanguine ait augmenté.

Cet antagonisme entre la Salamandridine et le chloral a été aussi constaté récemment pour la Salamandrine par E. Faust, qui s'est servi de ce moyen pour faciliter l'accoutumance du lapin à ce poison.

D'après E. Faust, les animaux intoxiqués par la Samandarine (ou Salamandrine) ne guérissent pas une fois que les convulsions ont commencé, et la mort arrive d'une manière constante. L'empoisonnement par la Salamandrine ressemblerait sous ce rapport à la rage, avec laquelle il offrirait du reste beaucoup de ressemblance comme symptomatologie.

Ce désaccord tient vraisemblablement à la non-identité des alcaloïdes employés par les auteurs. S'il en est réellement ainsi, il faut admettre qu'entre la Salamandridine et la Salamandrine, il existe des différences portant non seulement sur la constitution chimique,

mais encore sur les propriétés physiologiques de ces deux corps. C'est pourquoi j'ai tenu à élucider cette question de fait. Déjà dans quelques expériences précédentes, j'ai constaté que la grenouille et la souris revenaient à l'état normal après avoir présenté des symptômes convulsifs. Il en est absolument de même chez le chat, comme le montre l'expérience ci-dessous.

Chat : P=2 k. 800.

2 h. 10. — Injection sous-cutanée de 3 milligrammes de chlorhydrate de Salamandridine.

2 h. 15. — Nausées, respiration haletante, miaulements d'inquiétude, l'animal cherche à fuir.

2 h. 18. — Salivation abondante; quelques secousses dans la tête.

2 h. 22. — Les convulsions se généralisent et deviennent plus fréquentes. L'œil est hagard. La sensibilité est exagérée; dès qu'on le touche, il survient des secousses.

2 h. 30. — Respiration haletante, la bouche ouverte, salivation abondante.

2 h. 31. — L'animal pousse un cri violent; il est pris de secousses tétaniques, et tombe foudroyé sur le flanc; puis les attaques tonico-cloniques se succèdent très rapprochées. Dans l'intervalle des crises, la pupille se rétrécit; elle se dilate considérablement au moment de la crise aiguë qui commence par des secousses de la tête et les muscles des paupières et de la face, puis des mâchonnements avec salivation, enfin les quatre membres entrent en convulsion, les antérieurs en extension tétanique, les postérieurs agités de secousses cloniques; les griffes sont tirées. On observe aussi du hoquet, des nausées, des éternuements.

2 h. 45. — Période de résolution. Les crises convulsives ne reviennent plus. La respiration peut être comptée : il y a 60 mouvements respiratoires par minute; la pupille est normale.

2 h. 50. — La respiration devient plus rapide : 120 par minute; elle est régulière. Les secousses spontanées ont cessé, et on n'en provoque plus en pressant le bout de la queue.

2 h. 53. — L'animal se relève et se tient accroché avec ses pattes de devant; le train de derrière reste paralysé. Le pouls est rapide; il est impossible de le compter.

3 h. 10. — Respiration 80. Température 42°,1. Le chat commence à répondre aux caresses. De 3 h. 15 à 4 h. 20, il est somnolent. Respiration 48 par minute. Température 42°,1.

5 h. 10. — La paralysie des membres postérieurs a disparu, et le chat commence à se traîner sur ses pattes; mais il ne peut encore se tenir debout.

6 h. 30. — Il va tout à fait bien; il reste encore couché dans sa caisse où il ronronne.

Le lendemain il est complètement guéri.

Système nerveux. — Le symptôme caractéristique de l'intoxication salamandrique étant la convulsion, il est rationnel d'étudier en premier lieu l'action du poison sur le système cérébro-spinal. Les premiers phénomènes, inquiétude, état hallucinatoire, effroi, font penser à une action cérébrale. L'apparition des premiers symptômes convulsifs dans la sphère du facial, du trijumeau et des nerfs moteurs oculaires, ainsi que la dyspnée indiquent une action élective sur le bulbe, et le retard constaté entre les convulsions de la face et celles du tronc montre que la moelle ne réagit qu'en dernier lieu. Nous avons cherché à séparer l'action des centres corticaux bulbaires et médullaires.

Les expériences faites dans le but de déterminer la réaction des couches corticales, quoique favorables à cette idée que la substance agit primitivement sur les centres, ne sont pas encore assez précises pour nous permettre d'être affirmatifs ; mais quant à la différence d'action entre le système bulbo-cérébral, d'une part, et médullaire, de l'autre, les résultats sont plus concluants.

Expérience. *A.* — Chez un chien empoisonné par une dose minima, si l'on sectionne complètement la moelle au-dessous du bec du calamus, les convulsions cessent immédiatement dans le tronc et persistent dans la face.

B. — Si la section de la moelle a été faite primitivement, l'injection amène immédiatement les convulsions caractéris-

tiques de la face, tandis que le tronc reste absolument immobile. Cependant si l'on augmente notablement les doses successives (15 ^{mmg}), on observe, dans les membres postérieurs d'abord, des mouvements convulsifs qui se généralisent si l'on continue à élever les doses.

D'après ce qui précède, la Salamandrine agirait d'abord sur la cellule corticale, puis sur la cellule bulbo-protubérantielle, et en dernier lieu sur les cellules médullaires.

Température. — Sous l'influence des convulsions, la température monte rapidement et peut atteindre 43° au moment de la mort. Chez les animaux curarisés ou à moelle coupée, l'injection n'a aucune action sur la marche de la température.

Respiration. — Dès le début, apparaît une dyspnée qui affecte parfois une forme polypnéique. La contraction des muscles respiratoires, pendant la période convulsive détermine l'arrêt de la respiration, de telle sorte que l'animal meurt par asphyxie d'autant plus vite que les convulsions sont plus fortes et plus rapprochées ; mais si on fait la respiration artificielle, on peut prolonger longtemps la vie de l'animal, même en augmentant les doses.

Circulation. — La Salamandrine n'agit pas directement sur le cœur, l'injection d'une dose, même massive n'amenant pas la mort par arrêt cardiaque ; mais elle détermine une augmentation de tension considérable. Six à huit secondes après l'injection d'une dose faible (1^{mmg},25) pour un chien de 6 kilogrammes curarisé, la pression augmente rapidement ; les amplitudes des oscillations de la pression carotidienne atteignent 0^{m},08 à 0^{m},9, et la pression totale atteint 0^{m},25 à 0^{m},27. Nécessairement pendant ces grandes oscillations le rythme est ralenti ; mais les injections suivantes, tout

en maintenant ou élevant la pression, si celle-ci s'était abaissée, ne donnent plus lieu à ces grandes oscillations, mais à une accélération très nette du rythme.

A l'autopsie des chiens morts après de fortes convulsions, on trouve une congestion des principaux viscères, des taches hémorrhagiques dans l'épaisseur du diaphragme et du myocarde ; dans le poumon, outre l'emphysème sous-pleural et les taches ecchymotiques, des hémorrhagies qui occupent parfois tout un lobe.

Du côté du système nerveux, il existe aussi une congestion des méninges cérébrales et médullaires, et dans quelques cas, de petites taches hémorrhagiques sur la pie-mère du quatrième ventricule, et sur tout le trajet du canal épendymaire.

Chez les petits mammifères, l'injection de chlorhydrate de Salamandridine provoque les mêmes symptômes que chez le chien : attaques convulsives tonicocloniques, amenant la mort après un temps qui varie avec la dose injectée.

Pour un cobaye du poids de 430 grammes l'injection de 1^{mmg},12 (correspondant à 2^{mmg},6 par kilogramme d'animal) a amené la mort en quatre heures.

Pour la souris, d'un poids moyen de 22 grammes, quatre expériences ont donné pour la dose minima mortelle par kilogramme d'animal le chiffre de 2^{mmg},27 indiquant que la souris est plus sensible à la Salamandridine que le cobaye.

Parmi les mammifères, le hérisson, qui résiste avec une si grande facilité aux substances toxiques, au venin de vipère, et, d'après des expériences récentes et inédites de C. Phisalix, au venin de crapaud, résiste également au venin de Salamandre.

Mes expériences ont porté sur trois hérissons.

A un premier animal du poids de 560 grammes j'ai

injecté sous la peau $1^{mmg},25$ de chlorhydrate de Salamandridine (soit $2^{mmg},23$ par kilogramme d'animal) sans produire aucun effet.

A un deuxième du poids de 880 grammes j'ai inoculé également sous la peau 3 milligrammes du même produit ; j'ai obtenu les symptômes ordinaires du venin granuleux, autres que la convulsion, et l'animal s'est remis au bout de quatre heures environ, pour cette dose correspondant à $3^{mmg},04$ par kilogramme d'animal.

Le troisième n'a pas survécu, et peut donner une idée de la dose mortelle minima.

Expérience. 12 mai 1900, *9 h. 50 du matin.* — A un troisième hérisson du poids de 850 grammes, que je chloroforme jusqu'à résolution incomplète, j'inocule dans la peau de la cuisse 6 milligrammes de chlorhydrate de Salamandridine, (soit $7^{mmg},05$ par kilogramme d'animal).

Après l'injection l'animal s'éveille, éternue à plusieurs reprises, il a un coryza intense. La respiration accélérée : 40 mouvements par minute.

10 heures. — L'animal est inquiet, halluciné; il retire la tête lorsqu'on le touche, mais sans se mettre en boule.

10 h. 5. — Vomissements; l'animal recule comme devant une vision qui l'effraie.

10 h. 10. — Il survient un tremblement généralisé; il s'arcboute sur le train postérieur, les membres raides et en extension, puis retombe sur le ventre, le menton reposant sur la table.

10 h. 12. — Des secousses rythmées agitent le corps, l'animal a les pattes écartées, comme si elles le portaient mal; le peaucier se contracte et recouvre la tête.

10 h. 15. — Secousses des muscles masticateurs; efforts de vomissements; l'animal est incapable de s'enrouler.

10 h. 18. — Il se dresse sur les pattes, tandis que les muscles de la paroi abdominale sont tétanisés.

10 h. 25. — Le calme revient; puis salivation abondante; le hérisson crache et pousse de petits cris plaintifs; il est sur le flanc, à demi enroulé, les yeux fermés.

10 h. 30. — Nouvelles secousses des muscles abdominaux, perceptibles au doigt; on peut toucher l'animal aux points d'ordinaire les plus sensibles, sans provoquer le réflexe d'enroulement.

10 h. 44. — Calme; légers éternuements, et coryza persistant.

10 h. 55. — Respiration lente : 16 par minute et irrégulière; l'expiration se fait en 2 temps : un premier à peine perceptible, un deuxième net et brusque.

11 h. 10. — Respiration plus régulière, presque normale, 20 à 24 mouvements par minute; le hérisson dort profondément; on peut lui tirer les pattes, lui effleurer le bout du nez, sans qu'il fasse de mouvement.

Il reste dans cet état, à demi enroulé, jusqu'à 5 h. 15 du soir, puis s'éveille et les secousses rythmées réapparaissent en attaques subintrantes. Dans l'intervalle des attaques, l'animal, très affaissé, repose sur la table par toute sa face ventrale et son menton.

Le moindre frôlement réveille les attaques.

Il se refroidit, comme on peut le percevoir en plaçant la main sur la face ventrale, mais l'enroulement partiel ne permet pas de prendre la température centrale.

6 h. 30. — Nouvelles secousses; l'animal se laisse explorer sans s'enrouler; il est remis dans sa paille.

Le lendemain, 11 heures du matin. — On le trouve dans le même état somnolent, mais il n'a plus d'accès cloniques; il meurt dans l'après-midi.

L'autopsie montre des poumons congestionnés, mais non hépatisés. Le cœur est en diastole, rempli de sang noir en caillots mous. Cultures du sang stériles.

D'après cette dernière expérience, on voit qu'il n'existe pas de secousses tétaniques manifestes comme chez le chien et la grenouille ; les phénomènes hallucinatoires sont très intenses, et affectent des formes variées ; chez le deuxième hérisson, elles étaient ambulatoires ; l'animal rencontrait à chaque instant des proies imaginaires qu'il mordait, ou des ennemis également imaginaires devant lesquels il reculait. On peut constater en outre par les expériences précédentes que le hérisson a une résistance quatre fois plus grande au moins que le chien.

Action sur le moineau.

Expérience. 7 mai 1900, *3 h. 34 du soir.* — A un jeune

moineau du poids de 22 grammes, j'inocule dans la peau du thorax une solution aqueuse contenant 1/15 de milligramme de chlorhydrate de Salamandridine.

3 h. 38. — L'oiselet écarte les pattes, comme s'il perdait l'équilibre; sa queue, son thorax et son bec touchent la table sur laquelle il glisse, sans pouvoir voler; il tourne en rayon de roue, puis secousses des pattes et mouvements rapides et convulsifs du bec; il a des nausées et contractions qui vident l'intestin.

3 h. 40. — Il se sauve en voletant et en criant; tremblement; les mouvements du bec continuent.

3 h. 43. — Le moineau est pris de convulsions, fait des bonds dans le sens vertical, puis retombe sur le flanc et sur le dos en criant. Il est halluciné, et secoue rapidement ses ailes et ses pattes.

3 h. 45. — Deuxième attaque convulsive, mouvements rapides du bec et des membres; l'animal pousse des cris d'effroi et fuit.

Les attaques tonico-cloniques deviennent subintrantes et se terminent brusquement par asphyxie à 3 h. 48, 14 minutes après l'injection. La température de l'animal est très élevée au moment de la mort, et même quelques instants après, alors que la rigidité cadavérique se produit déjà.

A l'autopsie, on trouve le cœur en systole, et des taches hémorrhagiques sur le myocarde.

Les oiseaux sont donc très sensibles au venin de Salamandre ; pour le moineau en particulier, la dose mortelle minima, calculée d'après plusieurs expériences, est égale, à peu près, à $1^{mmg},90$ par kilogramme d'animal.

ACTION SUR LES BATRACIENS. — *Salamandre terrestre.* — Nous avons déjà vu que le venin de la Salamandre, déposé sur les lobes optiques mis à nu, agit comme excitant de la sécrétion glandulaire. Si l'on injecte sous la peau de la Salamandre le chlorhydrate de Salamandridine, on constate que cette substance agit aussi en provoquant les symptômes convulsifs et paralytiques, comme chez le chien ; mais il faut une dose très forte de chlorhydrate ; 10 milligrammes pour provoquer la

mort d'une Salamandre de 28 grammes ; soit la dose énorme de 357 milligrammes par kilogramme d'animal, c'est-à-dire 160 fois la dose nécessaire pour tuer 1 kilogramme de souris, et 200 fois environ la dose minima mortelle pour 1 kilogramme de chien.

La Salamandre possède donc une résistance très grande à son propre venin ; il était intéressant de savoir si d'autres batraciens venimeux, dont les glandes granuleuses ressemblent à celles de la Salamandre, et qui ont aussi une assez grande résistance à leur propre venin, possédaient contre le venin de Salamandre une certaine immunité. C'est dans ce but que les expériences suivantes sur le triton, le crapaud et la grenouille ont été faites.

Triton cristatus. — Cet animal est, après la Salamandre, l'animal qui résiste le mieux au venin ; les expériences que j'ai faites sur lui pour fixer la dose mortelle minima m'ont toutes donné les mêmes symptômes, que je résumerai seulement dans une des expériences suivie de mort.

5 août 1899. — Un triton du poids de 10 grammes reçoit $0^{mmg},5$ de chlorhydrate de Salamandridine (soit 50 milligrammes par kilogramme d'animal). Il présente les symptômes d'envenimation, et guérit en 2 jours.

5 août 1899. — Un triton du poids de 10 grammes reçoit 1 milligramme de chlorhydrate (soit 100 milligrammes par kilogramme); il éprouve les mêmes symptômes, et guérit en 3 jours.

Le 11 mai 1900. — Trois tritons du poids de $5^{gr},5$, reçoivent en injection intra-péritonéale : l'un, $1^{mmg},5$ (soit 272 milligrammes par kilogramme); le deuxième, $1^{mmg},33$ (soit 266 milligrammes par kilogramme); le troisième $0^{mmg},66$ (soit 133 milligrammes par kilogramme).

Le premier meurt en 18 heures, le deuxième en 21 heures, le troisième en 24 heures; c'est l'observation relative à ce troisième que je vais relater, les quatre autres étant absolument identiques.

6 heures du soir. — J'inocule dans le péritoine d'un triton

du poids de $5^{gr},5$, $0^{mmg},66$ de chlorhydrate de Salamandridine, dissous dans 3/4 de centimètre cube d'eau.

L'effet est immédiat : l'animal se tortille de gauche à droite, de droite à gauche, puis est pris d'une attaque tonico-clonique, le corps en opisthotonos, tête et queue relevés, en même temps que les glandes caudales sécrètent abondamment, et répandent une forte odeur de radis.

L'animal ouvre la bouche, en proie à des nausées ou à des hallucinations.

6 h. 5. — Il est sur le dos, complètement paralysé; on réveille les attaques en touchant l'animal, ou en frappant sur la table.

12 mai, *10 h. 30 du matin.* — Le triton est dans le même état que la veille au soir; quand on le touche, il ouvre la bouche démesurément et les convulsions reviennent.

Dans l'intervalle des accès, il est inerte; le corps est agité, à de rares intervalles, par des secousses cloniques.

Il reste ainsi pendant toute la journée; et je le trouve mort le lendemain matin.

Alytes obstétricans. — Parmi les anoures, l'alyte est un des plus résistants ; il éprouve, sous l'influence du venin, les mêmes symptômes que les autres batraciens, et répand une forte odeur d'ail. Pour tuer un animal du poids de 8 grammes, il suffit d'une dose de $0^{mmg},5$, c'est-à-dire suffisante pour tuer une grenouille du poids de 20 grammes, et correspondant à 62 milligrammes par kilogramme d'animal.

Bufo vulgaris. Expérience. 6 août 1899, *6 h. 35* du soir. — A un crapaud du poids de 25 grammes, j'inocule dans le péritoine 1 milligramme de chlorhydrate (soit 40 milligrammes par kilogramme) (l'injection de $0^{mmg},53$ sur un crapaud, essayée précédemment, n'ayant rien donné).

Une minute après l'injection, les yeux se rétractent convulsivement, les mouvements deviennent de plus en plus difficiles, et il survient de la raideur des pattes.

6 h. 40. — Attaque convulsive, opisthotonos; les secousses toniques suivies bientôt de secousses cloniques. La peau sécrète abondámment et devient gluante. La respiration est saccadée et accompagnée de secousses du plancher buccal.

7 heures. — Les secousses deviennent de plus en plus

rares; les pattes postérieures sont flasques, immobiles; les antérieures repliées sous le ventre et contractées, la tête relevée présente quelques secousses.

Il est trouvé mort le lendemain matin.

Il est à remarquer que la Salamandre terrestre est beaucoup plus résistante au venin de crapaud qu'on n'aurait pu le supposer d'après les expériences précédentes. C'est ainsi que pour tuer une Salamandre, il faut une dose dix-huit fois plus grande de venin de crapaud que pour tuer une grenouille.

Grenouille. — Si l'on injecte sous la peau ou dans l'abdomen d'une grenouille une dose massive de chlorhydrate de Salamandridine, on voit survenir presque immédiatement une attaque tonico-clonique, suivie de mort. Il est impossible, en opérant ainsi, d'analyser l'action physiologique du venin. En procédant par doses progressives, on constate que le phénomène initial n'est pas la convulsion. Au contraire, l'animal reste d'abord immobile, comme frappé de stupeur ; il ne se déplace que sous l'influence d'une excitation extérieure ; ses mouvements sont plus lents, le saut plus pénible et plus court, les pattes postérieures restent longtemps étendues après chaque saut, comme si l'animal éprouvait une difficulté à les ramener à leur position naturelle ; enfin la fatigue augmente peu à peu, et la grenouille, épuisée, mise sur le dos, est incapable de se retourner. Les mouvements respiratoires se ralentissent, deviennent irréguliers, intermittents.

Les glandes cutanées sécrètent d'une manière anormale, le corps se couvre de sueur. Ces symptômes peuvent être très fugitifs avec une dose faible de 1/20 de milligramme par exemple ; ils sont plus accentués et plus durables si l'on arrive à 2/10 de milligramme.

Avec ces doses faibles, les centres supérieurs sont

d'abord atteints, puis les nerfs et les muscles dont l'excitabilité diminue. L'action sur les centres cérébraux se manifeste souvent par des coassements hallucinatoires. La sensibilité est intacte, mais il y a un retard manifeste dans la transmission des excitations périphériques, retard qui augmente avec la fatigue.

Si l'on augmente les doses jusqu'à 1/3 de milligramme, les accidents débutent de la même manière, puis il se produit quelques secousses fibrillaires des muscles, des trémulations dans les doigts, une rétraction convulsive des yeux. Enfin de véritables secousses cloniques apparaissent faibles et peu nombreuses ; le symptôme dominant est la paralysie interrompue à de rares intervalles par une petite secousse des muscles insuffisante pour déplacer le corps et les membres. On provoque ces secousses en frappant sur la table, mais il faut laisser un intervalle assez long entre les chocs pour qu'ils aient un résultat effectif, comme si la cellule nerveuse et les nerfs s'épuisaient par la brusque mise en jeu de leur activité.

Cet état de paralysie avec hyperexcitabilité des cellules motrices de la moelle peut durer pendant plusieurs jours, et se termine généralement par la mort.

Pendant ce temps, la respiration est arrêtée. Mais le cœur continue à battre à peu près normalement, et si l'on maintient l'animal sous une cloche humide, cette sorte de vie latente se prolonge plusieurs jours.

Chez les Batraciens à peau humide, on produit des accidents identiques, si au lieu d'injecter une solution de l'alcaloïde sous la peau ou dans le péritoine, on frictionne la surface du corps avec du venin frais extrait des glandes, ce qui montre qu'il est, dans ces conditions, absorbé par la peau.

Chez les mammifères intoxiqués par la Salaman-

dridine, on peut, en pratiquant la respiration artificielle, prolonger considérablement la vie de l'animal qui se trouve alors dans des conditions très analogues à celles d'un animal à sang froid.

En résumé, la Salamandridine a une action élective sur les centres nerveux, action qui se fait sentir sur le cerveau, puis sur le bulbe, et enfin sur la moelle dont elle atteint les cornes antérieures.

D'après Dutartre, le colimaçon et la limace résistent à l'envenimation salamandrique, tandis que les grillons et les carabes ont une période convulsive suivie de léthargie.

Tableau où les animaux sensibles à l'action du venin de Salamandre sont rangés par ordre de sensibilité décroissante aux injections sous-cutanées de chlorhydrate de Salamandridine.

	Poids moyen de l'animal. gr.	Dose de chlorhydrate de Salamandridine mortelle pour ce poids. milligr.	Dose minima mortelle pour 1 kg. d'animal. milligr.
Salamandre.	28	10	357
Triton	5,5	0,66	133
Crapaud accoucheur . .	7	0,5	62
Crapaud commun. . . .	25	1	40
Grenouille	20	0,6	30
Hérisson	850	6	7,05
Cobaye.	430	1,12	2,6
Souris	22	0,05	2,27
Moineau.	26	0,05	1,92
Chien	6 000	10,8	1,8
Chat	2 800	3	1,07

Dans ce tableau, les chiffres indiqués pour le triton, pour la grenouille, pour la souris, le hérisson, et pour le chien, résultent d'un grand nombre d'expériences, et peuvent être acceptés comme exacts ; pour ceux qui concernent les autres animaux, nous avons donné les résultats d'un nombre assez restreint d'expériences ; ils pourront, par conséquent, être modifiés ultérieurement, s'il y a lieu.

VII

RÔLE DES GLANDES A VENIN DANS LES FONCTIONS DE NUTRITION. SÉCRÉTION INTERNE

RÔLE DES GLANDES A VENIN DANS LES FONCTIONS DE NUTRITION. — *Sécrétion interne.* — Après que Cl. Bernard eut montré l'existence d'une *Sécrétion interne*, que Brown-Séquard eut montré l'importance physiologique des capsules surrénales, l'attention des physiologistes fut attirée sur le rôle que les glandes exercent dans les fonctions de nutrition. Les glandes dites *vasculaires sanguines* furent l'objet d'un nombre considérable de recherches. Il en fut de même des glandes à conduit excréteur.

En 1889, Mehring et Minkowski ont fait faire un pas important à la question de la sécrétion interne des glandes, en montrant que l'extirpation du pancréas détermine toujours le diabète, et que ce résultat est dû à la suppression des substances que cette glande déverse dans le sang.

Quelle était la nature de ces substances livrées à la circulation par les glandes ? On ne la connaissait que pour le foie ; pour les autres glandes, non seulement on n'avait pu isoler du sang les principes actifs cédés par les glandes, mais on n'avait pas démontré que ces principes actifs étaient identiques à ceux fabriqués par la glande.

Cette lacune a été comblée en 1893 par C. Phisalix

et Bertrand, à l'occasion d'une étude des glandes à venin du crapaud commun. Ces auteurs ont montré que le sang du crapaud contient un principe actif dont les propriétés physiologiques sont identiques à celui du venin. On sait, depuis Vulpian, que le venin de crapaud arrête le cœur en systole ; or le sang de crapaud inoculé à la grenouille détermine ce même arrêt du cœur, en même temps que la paralysie caractéristique de l'empoisonnement. Cette découverte a été étendue ensuite aux reptiles. Le sang de vipère et de couleuvre, de même que le sang de cobra, possède des propriétés toxiques très analogues à celles du venin de ces animaux.

En ce qui concerne la Salamandre, la toxicité du sang ne fait pas de doute. Si l'on injecte sous la peau d'une grenouille, comme l'a fait C. Phisalix, du sérum de Salamandre, on produit des accidents très analogues à ceux déterminés par le petites doses de chlorhydrate de Salamandrine ; ils consistent principalement dans un affaiblissement progressif des mouvements musculaires qui peut aboutir à la paralysie complète. Voici, du reste, une expérience, comme exemple de ces effets.

Expérience. 29 juin 1899, *5 h. 40.* — On injecte sous la peau d'une grenouille 2cc de sérum de Salamandre. Au bout de deux minutes, elle reste immobile; ne peut plus sauter, même quand on l'excite. Quand on lui pique une patte antérieure, elle incline la tête et le corps de ce côté, comme pour résister à l'attaque.

5 h. 50. — Agitation, se met à sauter, mais bientôt les pattes postérieures restent allongées après chaque saut et sont difficilement ramenées. Mise sur le dos, elle est incapable de se retourner. La patte droite, où l'injection a été faite, est particulièrement affaiblie. — Pupille très dilatée.

6 h. 5. — Nouvelle inoculation de 1cc de sérum. 30 secondes après, elle se met à coasser quand on la saisit. Mise sur le dos elle reste immobile et continue à coasser.

6 h. 15. — A force de l'exciter, on lui fait faire deux ou trois petits sauts; puis elle s'arrête épuisée; si on l'excite,

elle se redresse sur ses pattes comme pour sauter, mais l'effort ne peut aboutir, et elle reste en place; on peut alors l'immobiliser sur le dos. Les pattes postérieures restent étendues, flasques, dans la position où on les a mises.

8 heures. — Même état; cependant la fatigue arrive moins vite.

9 heures. — L'amélioration s'accentue.

Le lendemain matin elle est complètement guérie. 8 jours plus tard elle est en bonne santé.

Les phénomènes déterminés par l'injection de sérum ressemblent beaucoup à ceux que provoque une faible dose de chlorhydrate de Salamandrine, mais ils offrent aussi une certaine analogie avec ceux que produit le venin muqueux. Pour avoir la certitude que le sang renferme de la Salamandrine, il faudrait constater le symptôme caractéristique, la convulsion. Pour m'en assurer, j'ai fait de nouvelles expériences sur la souris qui est beaucoup plus sensible que la grenouille à cet alcaloïde.

Expérience. 30 juin, *10 h. 26.* — J'inocule 2cc de sérum très légèrement rosé sous la peau d'une souris. Immédiatement après elle ne peut presque plus marcher, elle reste affaissée sur le ventre et exécute quelques mouvements de rotation autour de son train antérieur.

10 h. 40. — Même état d'immobilité et d'affaissement. Quand on lui pince la queue, elle fait quelques pas, mais il y a de la raideur dans les membres. On observe quelques secousses dans la queue.

12 h. 30. — Elle reste absolument immobile sur le ventre. Quand on l'excite, elle a beaucoup de peine à se remuer.

2 heures. — Tremblement généralisé qui dure quelques secondes.

2 h. 15. — Je la soulève par la queue et la pose de nouveau. Aussitôt, elle est prise d'un tremblement généralisé avec opisthotonos, qui dure pendant 30 secondes.

2 h. 25. — Je recommence le même mouvement. Même attaque de tremblement avec raideur tétanique des pattes, la tête renversée en arrière; secousses cloniques. Urines rouges, sanguinolentes.

2 h. 40. — Mêmes symptômes provoqués de la même ma-

nière. Cet état persiste jusqu'à 6 heures. Les attaques convulsives sont de plus en plus fortes. Les secousses cloniques sont bien caractérisées.

Le lendemain, 10 heures. — On trouve cette souris morte. A l'autopsie, épanchement séro-sanguinolent dans le péritoine et dans les plèvres. Les reins et les poumons sont congestionnés. Le ventricule est dur, rétracté, en systole.

Cette expérience, que nous avons répétée plusieurs fois, prouve que le poison convulsivant existe bien dans le sang de la Salamandre. Ce poison est soluble dans l'alcool, et l'extrait alcoolique [1], inoculé à la grenouille, provoque des accidents absolument identiques à ceux que nous avons décrits dans l'expérience. Il est donc inutile d'en détailler ici les différentes phases.

Si l'on en juge par l'action physiologique, il est probable qu'à côté de la Salamandrine le sang renferme aussi une petite quantité du poison des glandes muqueuses.

Indépendamment des substances à action générale, il existe dans le sang un principe phlogogène que l'on met facilement en évidence en inoculant le sérum dans la cuisse d'un cobaye. Il survient au point d'inoculation un gonflement induré, et à l'autopsie on constate de la suffusion hémorrhagique et de la mortification des tissus. Quatre cobayes qui avaient reçu en injection sous-cutanée 1^{cc}, 1^{cc} 1/2, 2^{cc} et 3^{cc} sont tous morts en quatre jours. Ces expériences, ayant été faites à des époques différentes, avec du sérum recueilli aussi aseptiquement que possible, on pouvait croire que la mort était bien due au sérum lui-même et non à quelque microbe accidentel. Toutefois, pour m'en assurer, j'ai fait de nouvelles expériences en suivant toutes les phases de l'intoxication et

1. En recherchant la présence des alcaloïdes dans cet extrait, par les procédés habituels, j'ai obtenu un précipité avec le réactif de Meyer ; mais cet unique essai mérite confirmation.

en recherchant ensuite si des microbes étaient intervenus pour occasionner la mort. Voici, comme exemple, une de ces expériences :

EXPÉRIENCE. 14 juin 1899. — J'inocule à un cobaye vigoureux de 720 grammes, 3^{cc} de sérum rosé de Salamandre dans l'abdomen. Voici, d'après la marche de la température, l'évolution de la maladie.

14 Juin.		15 Juin.		16 Juin.	
11 h. . .	39°5	10 h. .	40°1 P = 680	10 h. 40. .	38°6
12 h. . .	38°2	2 h. .	39°4		
4 h. 15. .	39°4				
6 h. 15. .	39°7				

17 Juin.	
9 h. 45. . . .	36°2. Immobile, poil hérissé.
5 h. 20. . . .	35°8

Le 18 juin au matin, on le trouve mort.

Autopsie : Le péritoine est rempli d'une sérosité louche, un peu jaunâtre. Le mésentère, le grand épiploon et les parois péritonéales sont très congestionnés avec piqueté hémorrhagique abondant surtout le long des vaisseaux. L'estomac et le foie sont congestionnés. Quelques amas fibrineux jaunâtres en différents points. Globules rouges et leucocytes dans la sérosité péritonéale. Cette sérosité est un peu filante; recueillie dans une pipette, elle se coagule rapidement; mise à l'étuve, elle ne montre aucun développement de microbes. Des cultures en bouillon de cette sérosité et du sang sont restées stériles.

On peut donc admettre comme définitivement démontrée la présence dans le sang de substances toxiques à action générale et à action locale. Les premières correspondent à celles des venins muqueux et granuleux, les secondes aux principes phlogogènes qui existent aussi dans ces venins.

Les relations de composition entre le sang et les venins, relations qui ne sont encore qu'imparfaitement connues, constituent un des points les plus importants

de l'étude de la sécrétion interne, dont le mécanisme intime nous échappe. Que la toxicité du sang soit réellement en rapport avec le développement des glandes, c'est ce que nous avons essayé d'établir par l'expérience suivante :

Expérience. 12 juin 1899. — Trente larves de Salamandre ont été bouillies pendant 20 minutes dans un peu d'eau distillée qui a été filtrée et injectée après réduction à deux souris. Aucun de ces animaux n'a éprouvé de symptômes d'empoisonnement.

Quoique l'ébullition ne détruise ni le venin muqueux, ni le venin granuleux, on peut objecter que les larves contiennent peut-être un poison altérable par la chaleur. C'est pourquoi une nouvelle expérience a été faite dans les conditions suivantes :

Expérience. 13 juin. — Quarante larves de Salamandre, nées depuis quelques jours et auxquelles on a enlevé les intestins, ont été mises en macération dans 20^{cc} d'eau salée chloroformée.

Après évaporation du chloroforme, on injecte 12^{cc} de cette eau de macération dans l'abdomen d'une grenouille, en trois reprises, de 11 h. 30 à 2 heures sans provoquer aucun symptôme.

De ces expériences il résulte qu'il n'existe ni dans les tissus, ni dans le sang de larve de Salamandre de substance toxique en quantité appréciable.

D'autre part, nous avons vu que, chez les jeunes larves, les glandes rudimentaires ne contiennent ni venin muqueux, ni venin granuleux.

Cette absence de venin dans les tissus de la larve corrobore la théorie émise par C. Phisalix qui explique par une accoutumance l'immunité relative considérable que possède la Salamandre adulte pour son propre

venin opposée à la sensibilité de la larve pour ce même venin. Cette sensibilité est facile à constater, en mettant un peu de chlorhydrate de Salamandridine dans l'eau où séjournent les larves.

Expérience. 1er juillet 1899, *5 h. 45.* — Deux têtards de Salamandre et deux têtards de grenouille sont mis dans un petit cristallisoir avec de l'eau contenant 5 milligrammes de chlorhydrate de Salamandridine. Pendant 5 minutes, ces larves sont très agitées, surtout celles de Salamandre qui se sauvent en bondissant. Au bout de 10 minutes, les têtards de grenouille tombent immobiles sur le dos et sont agités de faibles secousses convulsives. Les têtards de Salamandre n'éprouvent les mêmes symptômes que 20 minutes environ après les têtards de grenouille : incoordination des mouvements, secousses convulsives, opisthotonos; ces têtards nagent sur le dos sans pouvoir se retourner. Enfin, au bout d'une demi-heure, la paralysie complète se produit et ils tombent sur le flanc immobiles, avec quelques rares secousses convulsives. A ce moment on retire deux têtards, un de grenouille et un de Salamandre, et on les remet dans l'eau pure où ils restent immobiles. On peut constater sur le têtard de Salamandre que le cœur bat encore, mais ses mouvements sont ralentis : 24 par minute. Ces têtards remis dans l'eau pure reviennent peu à peu à l'état normal; déjà à 6 h. 40, les battements du cœur sont plus fréquents : 48 par minute; à 9 heures, ils nagent parfaitement et n'ont pas l'air malades, tandis que ceux qui sont restés dans l'eau intoxiquée paraissent morts; cependant on observe encore quelques battements du cœur chez le têtard de Salamandre. Le lendemain matin, ils sont morts.

De l'ensemble de ces faits, il faut conclure que la formation des substances toxiques dans le sang est corrélative du développement des glandes et de l'élaboration du venin. La quantité de ces substances toxiques n'est jamais très considérable, et on peut se demander si cela tient au peu d'activité de la sécrétion interne, ou à une sorte de combustion destructive, ou encore à une élimination par l'organisme. Cette dernière hypothèse ne s'est pas vérifiée pour les urines. Deux centimètres

cubes de ce liquide, inoculés dans l'abdomen d'une grenouille, n'ont produit aucun accident.

Quel est le rôle de ces substances toxiques et par conséquent celui des glandes à venin dans la nutrition ? Il est impossible pour le moment de résoudre ce problème.

Il faudrait, pour avoir les éléments de la solution, enlever toutes les glandes à venin. Cette opération que j'ai essayé de réaliser en greffant de petits lambeaux de peaux de grenouille sur la plaie faite à une Salamandre ou à un crapaud après enlèvement de petites parcelles de peau, offre des difficultés insurmontables. Aussi est-on forcé, jusqu'à nouvel ordre, de rester dans le domaine des hypothèses. Si l'on considère que ces poisons sécrétés par la peau ont une action paralysante sur le système nerveux, il est permis de penser que s'ils viennent à s'accumuler dans le sang, ils exercent, par l'intermédiaire du système nerveux, une influence modératrice sur les fonctions de nutrition, et qu'ils permettent ainsi à l'animal de supporter plus facilement une longue période d'hibernation.

Ces animaux pendant la belle saison, peuvent être maintenus en captivité sans nourriture, et résister pendant de longs mois à cette diète forcée. Cette résistance à l'inanition ne s'explique pas par l'accumulation de réserves, car ces réserves sont pour ainsi dire nulles ; c'est à peine si l'on trouve un peu de graisse autour des grosses glandes venimeuses de la région rachidienne, et encore avec le secours de la loupe.

Rôle des glandes a venin dans les fonctions de défense. — Si la Salamandre est impuissante à expulser volontairement le produit de ses glandes granuleuses dont l'odeur et l'amertume pourraient éloigner ses ennemis, ce venin n'en constitue pas moins un moyen de

défense énergique. En effet dès qu'on vient à presser avec la main la région dorsale où ces glandes sont accumulées, le venin est projeté avec force et peut pénétrer dans les yeux où il provoque de la cuisson et un peu de conjonctivite. Il arrive souvent que l'animal effrayé lance un jet d'urine.

De l'observation de ces faits, est née l'opinion très répandue dans le peuple que la Salamandre lance du venin. On comprend dès lors que si un autre animal vient à la saisir avec sa gueule, il reçoive directement sur la muqueuse buccale un jet de venin. Nous avons noté précédemment l'effet local et général de ce venin directement déposé sur la langue. Il est tel que peu d'animaux doivent pouvoir en surmonter les effets désagréables. Si l'on présente une Salamandre à un chien, celui-ci s'éloigne avec méfiance, ou s'il la mord, il ne tarde pas à lâcher prise.

Une Salamandre mise dans une caisse avec une couleuvre qui mangeait volontiers des grenouilles fut attaquée par le reptile, mais celui-ci lâcha prise, et la Salamandre dont la peau du dos était écorchée mourut quelques jours après de sa blessure.

Peut-être ce venin est-il inoffensif pour quelques animaux qui feraient volontiers de la Salamandre leur nourriture ; mais nous n'avons pu encore en avoir la preuve.

Ce qui est certain c'est que le venin de la Salamandre constitue pour cet animal un moyen de défense passif, dont l'efficacité est considérable pour le maintien et la propagation de l'espèce. On pourrait se demander si ce rôle défensif contribuant au maintien de l'espèce dans la lutte pour l'existence n'est pas la raison primitive du développement des glandes cutanées et si l'influence attribuée à ces glandes dans la nutrition ne

serait pas problématique et secondaire. Je ne crois pas qu'on puisse adopter cette manière de voir et pour les raisons suivantes :

Nous avons vu, dans l'histoire du développement, que les glandes à venin se forment primitivement dans le mésoderme, et qu'elles restent pendant un certain temps à l'état de glandes closes. On trouve également ces petites glandes closes en voie de développement dans la peau de l'adulte.

Le canal excréteur n'apparaît qu'à une période déjà avancée de la formation glandulaire : il se produit par le refoulement et l'écartement mécanique des cellules de l'épiderme et non par une invagination de ces dernières. Si les glandes à venin étaient primitivement des organes de défense, déversant abondamment et facilement leur produit nocif sur la peau, il semble qu'elles devraient se développer, comme cela a lieu pour la plupart des glandes épithéliales, par l'invagination pleine ou creuse de l'épithélium, invagination constituant le canal excréteur primitif. A supposer même que ces glandes soient en voie de subir une rétrogradation pour devenir des glandes closes, le canal excréteur, indice de leur fonction primitive, se retrouverait encore dans les premiers stades du développement ontogénique. Or c'est exactement le contraire qui a lieu.

Ces faits s'interprètent facilement, si l'on admet que ces glandes d'abord closes élaborent un produit utile à l'organisme, et que par suite du développement exagéré de cette fonction, ces glandes ont augmenté de volume et leur sécrétion s'est frayé mécaniquement un chemin à la surface de la peau. Après avoir atteint le degré de développement nécessaire à l'équilibre des fonctions de nutrition, elles se sont adaptées secondairement à leur rôle défensif, et c'est parce qu'elles étaient

primitivement utiles à l'individu qu'elles ont acquis un rôle important pour la défense et la conservation de l'espèce.

Ce sont évidemment là des vues de l'esprit, mais que le lecteur excusera, s'il réfléchit que les faits perdent beaucoup de leur attrait, quand ils restent isolés, sans qu'on cherche à les relier entre eux par quelques considérations philosophiques.

VIII

CONCLUSIONS

1° Les deux espèces de glandes à venin que l'on rencontre dans la peau de la Salamandre terrestre ont même origine mésodermique. C'est par division mitosique d'une cellule du derme que se forme un bourgeon glandulaire homogène. Quand les cellules du bourgeon se différencient, la division indirecte cesse, les multiplications ultérieures s'effectuent par division directe des noyaux.

2° La partie périphérique du bourgeon glandulaire s'organise en membrane musculaire à fibres lisses formant un muscle orbiculaire, au niveau de l'endroit où sera l'orifice inférieur du canal excréteur.

3° L'acinus achève son complet développement dans le derme, avant la formation du canal excréteur.

4° Le canal excréteur se forme de la profondeur vers la surface de l'épiderme par gélification de la partie moyenne des cloisons intercellulaires.

Le muscle orbiculaire de la membrane ferme normalement l'orifice inférieur de ce canal lorsque la glande n'est pas en activité excrétrice.

5° Les particularités précédentes s'appliquent aux deux espèces de glandes ; les différences qui surviennent portent sur l'évolution des cellules centrales du bourgeon glandulaire, la date d'apparition des glandes, leur

répartition, la vitesse de leur développement et les propriétés de leur venin.

6° Les bourgeons des glandes granuleuses apparaissent d'une façon précoce chez l'embryon pourvu encore de son vitellus.

Ils affectent une répartition fixe sur la face dorsale de l'animal ; leur développement en acini est très lent ; pour les premiers bourgeons apparus, il dure de quatre à sept mois, c'est-à-dire toute la vie larvaire.

Les acini restent clos pendant ce temps et le venin élaboré n'a pas encore acquis ses propriétés toxiques.

La glande granuleuse ne possède pas de revêtement épithélial continu ; les noyaux qui proviennent de la division directe des cellules internes du bourgeon sont appliqués directement sur la membrane musculaire, et plongés ainsi dans un protoplasme périphérique commun et continu avec le protoplasme central de la glande.

Les gros noyaux en travail produisent à leur intérieur des granulations qu'ils expulsent ensuite et qui constituent la partie toxique du venin.

Ces granulations restent d'abord groupées et retenues autour de leur noyau producteur par une membrane protoplasmique très fine et réticulée, formant ainsi une masse volumineuse, un sac à venin (cellule géante de Leydig) ; elles n'acquièrent qu'à la longue leurs propriétés biréfringentes et toxiques.

Les principes immédiats des granulations qui, sous l'influence de l'eau, s'hydratent et se dédoublent pour donner des alcaloïdes sont donc d'origine nucléaire. De plus, les noyaux qui n'émettent plus de granulations, disparaissent. A ce point de vue, la glande granuleuse peut être comparée, sinon identifiée, à une glande holocrine.

7° Les bourgeons des glandes muqueuses n'apparaissent que vers la fin de la vie larvaire, disséminés dans toute la couche supérieure du derme.

Ils évoluent très rapidement en acini muqueux, où les cellules internes du bourgeon s'organisent en épithélium cylindrique continu, revêtant l'hémisphère profond du cul-de-sac et sécrétant un mucus qui acquiert d'emblée ses propriétés physiologiques.

Comme la glande granuleuse, la glande muqueuse est acineuse et simple ; mais ses dimensions petites et toujours les mêmes n'atteignent pas celles des plus grosses glandes granuleuses.

Au point de vue de l'excrétion cellulaire, c'est une glande muqueuse pure, une glande mérocrine.

8° Le venin muqueux diffère complètement par ses propriétés physiques, chimiques et physiologiques du venin granuleux. C'est un stupéfiant et un paralysant. Sa sécrétion est excitée par la pilocarpine et inhibée par l'atropine.

9° Le venin granuleux et ses alcaloïdes ont une action convulsivante sur un grand nombre d'animaux, action inhibée par le chloral.

Parmi les mammifères, le hérisson a une grande résistance au venin. La résistance des batraciens : triton, crapaud, est plus grande encore.

La Salamandre possède vis-à-vis de son propre venin une immunité relative considérable, due à la présence dans le sang de substances toxiques, très analogues à celles du venin.

Leur apparition dans le sang est corrélative du développement des glandes ; et ces glandes, par leur sécrétion interne, jouent un rôle important dans la nutrition.

10° La sécrétion interne, utile à l'individu, a précédé la sécrétion externe, utile à l'espèce ; elle résulte de ce

fait que, dans le développement ontogénique, la formation de l'acinus glandulaire a lieu dans le mésoderme, bien avant que le canal excréteur soit ébauché. L'utilisation des glandes cutanées à la défense de l'animal résulte d'une adaptation secondaire.

IX

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Paulus Aeginæta. — De re medica libri septem Jano Cornario medico physico interprete. Lib. V, cap. xxxii, p. 545, 1567.

Drasch. — Der Bau der Giftdrüsen des Geflekten Salamanders. *Arch. f. An. et Phys.* — *Anat.*, 1894, p. 244.

Dutartre. — Recherches sur le venin de la Salamandre terrestre. *Ac. Sc.*, avril 1889. — Sur le venin de la Salamandre terrestre. *Ac. Sc.*, juin 1889.

Ed. Faust. — Beiträge zur Kenntniss des Samandarins. *Arch. f. experiment. Path. u. Pharm.* Bd xli, s 229, 1898. — Ueber das Samandarin. *Idem*, Bd xliii, 1899.

Gratiolet et Cloëz. — Note sur les propriétés vénéneuses de l'humeur lactescente que sécrètent les pustules cutanées de la Salamandre terrestre et du Crapaud commun. *Ac. Sc.*, 1851, t. xxxii, p. 592. — *Ac. Sc.*, 1862, t. xxxiv, p. 729.

Gachet. — Notice sur la Salamandre terrestre. *Société Linnéenne de Bordeaux*, t. ii, p. 161.

Heidenhain. — Die Hautdrüsen der Amphibien. *Würzburger Sitzungsberichte*, 1893.

Langerhans. — Ueber die haut der larve von Salamandra maculosa. *Arch. f. mikr. Anat.*, t. ix, 1873-1874, p. 745.

Laurentius. — Specimen medicum, exhibens synopsin reptilium emendatam cum experimentis circa venena et antidota reptilium austriacorum, p. 158, Viennæ, 1768.

Leydig. — Ueber Organe eines sechsten Sinnes. *Nova acta Acad. nat. Curiosorum*, t. xxxiv, 1868. — Ueber die aüssern Bedeckungen der Amphibien und Reptilien. *Arch. f. mikr. An.*, t. ix, 1873; t. xii, 1874. — Ueber die allgemeinen Bedeckungen der Amphibien. *Arch. f. mikr. An.*, t. xii, 1876. — Die Hautdecke und Hautsinnes organe der Urodelen. *Morph. Jahrb.*, t. ii, 1876. — Ueber die Giftdrusen des Salamanders. *Verhandlungen der. anat. Gesselschaft*, 1892.

Malbranc. — Von der seitenline und ihren sinnesorganen bei Amphibien. *Zeitschrift für Wissenschaftliche Zool.*, 1876, t. xxvi, p. 24.

Maupertuis. — Observations et expériences sur une des espèces de Salamandres. *Hist. de l'Ac. Roy. des Sc.*, 1827.

Moquard. — Larve de Salamandra maculosa. *Nature*, 1889, p. 77.

Nicander. — Theriaca et Alexipharmaca, ed. G. Schneider. Lips., 1816.

R. Paratre. — Notes sur la Salamandra maculosa. *Mém. de la Soc. Zool. de France*, t. vii, 1894, pp. 132-176.

Pfitzner. — Die Epidermis der Amphibien. *Morph. Jahrb.*, t. iv, 1880. — Die Leydig'schen Zellen in der scheimhaut der Larve von Salamandra maculosa. *Dissert.*, Kiel, 1879.

C. Phisalix. — Sur quelques points de la Physiologie des glandes cutanées de la Salamandre terrestre. *Soc. Biol.*, 3 mai 1890. — Nouvelles expériences sur le venin de Salamandre terrestre. *Ac. Sc.*, 2 septembre 1889.

Phisalix et Langlois. — Action physiologique du venin de Salamandre terrestre. *Ac. Sc.*, 16 septembre 1889.

Phisalix et Contejean. — Nouvelles recherches sur les glandes à venin de la Salamandre terrestre. *Soc. Biol.*, 14 mars 1891.

Pline le Jeune. — Historiæ nat. libr. xxxvii ; quos interpret. et notis illustr. J. Harduinus. Parisiis, 1741, lib. x, cap. 87. — *Ibid.*, lib. xxix, cap. 23.

Ranvier. — Des Clasmatocytes. *Ac. Sc.*, 27 janvier 1890.

Schultz. — Epithel und Drusenzellen. *Arch. f. mikr. an.*, t. iii, 1867. — Ueber die giftdrusem der Kröten und Salamander. *Arch. f. mikr. an.*, t. xxxiv, 1889, p. 40.

Straus. — Contribution à la physiologie des sueurs locales : action et antagonisme locaux des injections hypodermiques de pilocarpine et d'atropine. *Comptes Rendus Ac. Sc.*, 1879, t. lxxxix, p. 53.

Vulpian. — Étude physiologique des venins du Crapaud, du Triton et de la Salamandre terrestre. *Soc. Biol.*, 1856, p. 122.

Zalesky. — Recherches chimiques et toxicologiques sur le venin de la Salamandre. *Med. Chemische Unters.*, 1866, p. 106.

TABLE DES MATIÈRES

VI

VII

VIII

IX

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 39369.

EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Fig. 1. — Coupe de la peau de larve de salamandre terrestre. — Fixation au liquide de Lindsay. — Coloration à la safranine.

Ob. immersion Zeiss.
Oc. compens. 4 tube non tiré (*tnt*).
Grossissement = 600.

a Stratum corneum avec cuticule striée et pigmentée;
b Stratum mucosum avec grandes cellules de Leydig (L) entourées de cellules cylindriques (*g*);
c Derme, limité par deux couches vasculo-pigmentaires *h* et *h'*; en *d* une cellule fixe, origine de la glande, et dont le noyau vient de subir la division indirecte.

Fig. 2. — Même préparation montrant, en un autre point, un bourgeon glandulaire, *d*, et qui provient de la division indirecte d'une cellule du derme.

Les mêmes lettres représentent les mêmes tissus que dans la figure 1.



Mme PHISALIX, ad nat. del.

GRAV. ET IMP. PRIEUR ET DUBOIS, PUTEAUX.

GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. DÉVELOPPEMENT

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. — Peau de larve naissante de salamandre terrestre, délaminée et vue de face. — Fixation à l'acide picro-sulfurique, coloration à l'hématoxyline alunée.

Ob. Immersion Zeiss.
Oc. compens. 4.
Grossissement = 600.

a Très jeune glandule avec noyau en division indirecte;
b Glandule un peu plus âgée montrant aussi un de ses noyaux en karyokinèse;
d Granulations vitellines infiltrées dans le stratum mucosum;
f Noyau de cellule cylindrique du stratum mucosum;
L Grande cellule de Leydig avec son noyau irrégulier, central; autour d'elle sont disposées les cellules cylindriques non différenciées.

Fig. 2 et 3. — Jeune glande granuleuse de larve de salamandre terrestre au moment où apparaît une cavité glandulaire; les différentes régions de la glande ont été représentées sur la peau délaminée et vue de face. — Fixation à l'acide picro-sulfurique, coloration à l'hématoxyline alunée.

Ob. 6 Vérick.
Oc. 1 (*tnt*).
Grossissement = 190.

a Noyaux des fibres musculaires lisses embryonnaires de la membrane propre;
b Gros noyaux équatoriaux en activité;
c Petits noyaux du pôle profond, au repos;
d Noyaux des fibres musculaires embryonnaires de la calotte.

Fig. 4, 5, 6. — Coupes de la peau de la tête de larve de salamandre terrestre, âgée de cinq mois et demi. — Fixation à l'acide picro-sulfurique, coloration à l'hématoxyline alunée et à l'éosine.

Ob. 7 Vérick.
Oc. 1 (*tnt*).
Grossissement = 240.

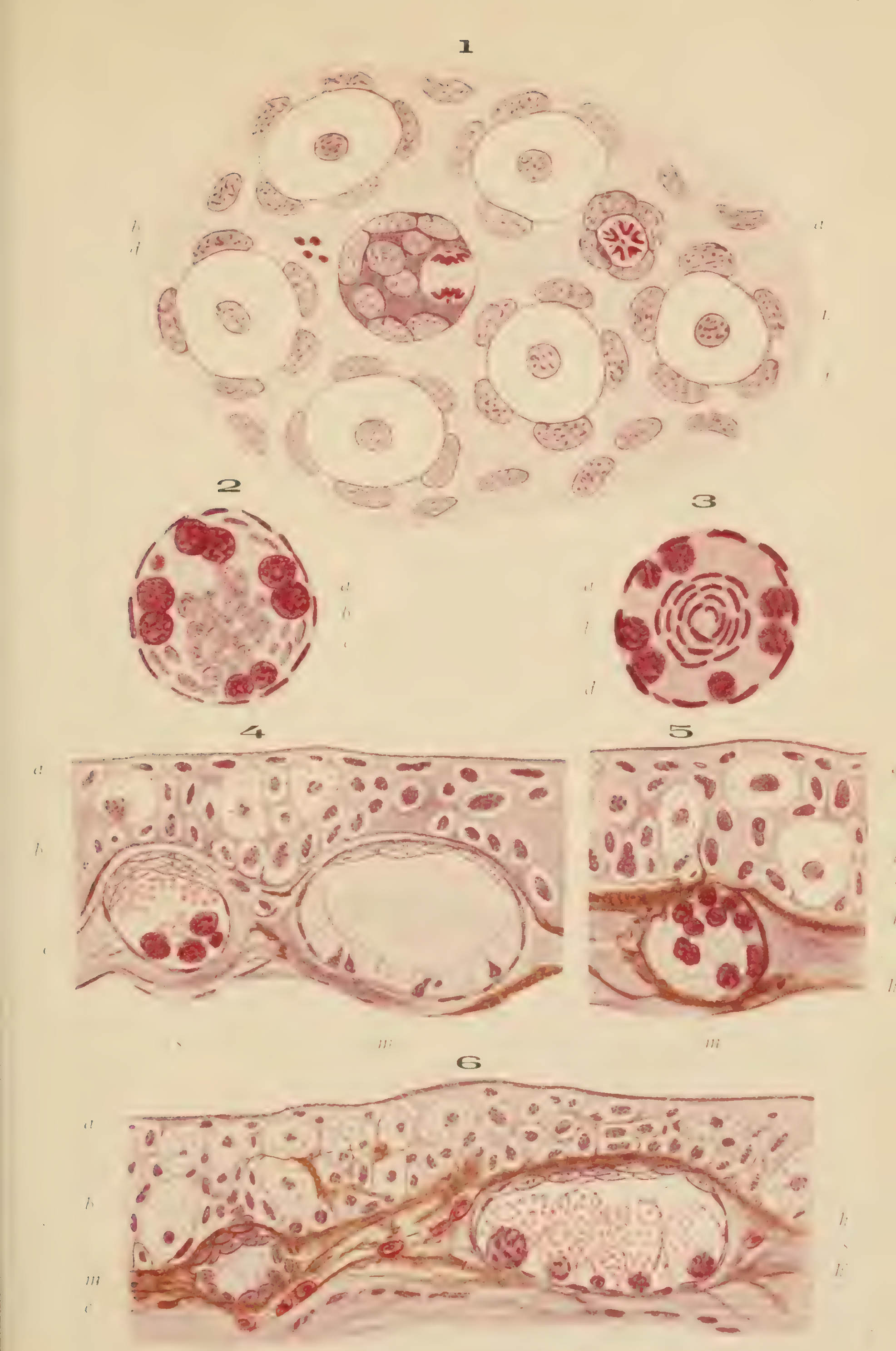
a Stratum corneum;
b Stratum mucosum;
c Derme;
h et *h'* Assises vasculo-pigmentaires qui limitent le derme;
L Cellule de Leydig;
s Glande spécifique ou à venin granuleux;
m Glande à venin muqueux.

Les figures 4 et 6 montrent en *s* de jeunes glandes granuleuses n'ayant pas encore de canal excréteur, mais dont les noyaux ont déjà émis des granulations.

La figure 5 montre en *m* la coupe tangentielle d'une jeune glande muqueuse.

La figure 6 montre une très jeune glande muqueuse avec un épithélium régulier et une cavité glandulaire déjà constituée.

Sur la figure 4, on voit en *m* une glande muqueuse développée, mais dépourvue encore de canal excréteur.



Mme PHISALIX. ad. nat. del.

GRAV. ET IMP. PRIEUR ET DUBOIS, PUTEAUX

GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. DÉVELOPPEMENT

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1, 2, 3, 4. — Coupes de la peau de la tête d'une salamandre terrestre montrant la formation du canal excréteur des glandes muqueuses. — Fixation au liquide de Pérenyi, coloration à l'hématoxyline alunée.

Ob. 7 Vérick.
Oc. 1. (*Int*).
Grossissement = 240.

a Épiderme homogène de l'adulte;
b Derme.

La figure 1 montre le cul-de-sac glandulaire tangent à la face inférieure de l'épiderme, et l'écartement des fibres de la calotte au point de tangence.

Dans la figure 2, on voit la face profonde de l'épiderme s'entr'ouvrir pour former le canal excréteur; mais le stratum cornéum est encore intact.

Dans la figure 3, le canal est constitué, mais il est fermé à son orifice inférieur par les fibres de la calotte. La glande est au repos.

La figure 4 montre la glande en excrétion; les fibres de la calotte sont écartées au niveau de l'orifice inférieur du canal et laissent passer le contenu de la glande.

Fig. 5, 6. — Coupes de glandes de la région parotidienne d'une salamandre adulte. — Fixation au liquide de Pérenyi. La coupe 5 colorée au picro-carmin, la coupe 6 à l'hématoxyline alunée et à l'éosine.

Ob. 2 Vérick.
Oc. 1.
Grossissemeut = 53.

a Épiderme;
b Derme;
c Membrane musculaire propre de la glande, sur laquelle reposent directement un grand nombre de noyaux nus;
d Réseau vasculo-pigmentaire périglandulaire;
f Sacs à venin avec leur membrane colorée en rose; les granulations qu'ils contiennent sont colorées en jaune par le picro-carmin; en rose par l'éosine;
p Protoplasma central dont les mailles contiennent quelques granulations;
g Tissu conjonctif lamelleux sous-vasculaire, visible surtout sur la glande de la figure 5, en demi-contraction;
m Glandes muqueuses;
s Jeune glande granuleuse n'ayant pas encore de canal excréteur.



GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. DÉVELOPPEMENT. HISTOLOGIE

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Fig. 1, 2. — Coupe de la peau des flancs d'une salamandre adulte montrant la formation du canal excréteur des glandes granuleuses. — Fixation au liquide de Pérenyi; coloration à l'hématoxyline au fer. Le canal excréteur se forme de l'intérieur vers l'extérieur comme celui des glandes muqueuses.

Ob. 7. Vérick.
Oc. 1 *Int.*
Grossissement = 240.

Fig. 3, 4. — Coupe de la peau du dos d'une salamandre adulte passant par une glande en contraction. — Fixation au liquide de Pérenyi; coloration à l'hématoxyline au fer.

Fig. 3 : Ob. 2 Vérick.
Oc. 1.
Grossissement = 53.

Cette figure montre très nettement la couche conjonctive lamelleuse sous-vasculaire *g* qui entoure la membrane propre.

Les mêmes lettres désignent les mêmes tissus que dans les figures 5 et 6 de la planche IV.

Fig. 4 : Ob. 7 Vérick.
Oc. 1 *Int.*
Grossissement = 240.

Cette figure est une partie de la figure 3 grossie et montrant les détails de la membrane propre où s'aperçoivent mieux les noyaux, et des sacs à venin F dans lesquels les granulations sont colorées, les unes en gris pâle, les autres en noir intense.

En *l* se trouve un noyau en voûte, déformé par la contraction de la membrane.



2

3

4

Mme PHISALIX. ad. nat. del.

GRAV. & IMP. PRIEUR & DUBOIS, PUTEAUX

GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. DÉVELOPPEMENT. HISTOLOGIE

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1 et 2. — Coupes de la région parotidienne de salamandre terrestre adulte, intéressant la cloison de séparation de deux glandes voisines, et montrant les différentes formes de noyaux. — Fixation au liquide de Pérenyi; coloration à l'hématoxyline alunée et à l'éosine.

Ob. 7 Vérick.
Oc. 1 *Int.*
Grossissement = 240.

a Protoplasma réticulé de la glande contenant quelques granulations;
b Derme interglandulaire;
c Membrane propre musculaire à fibres lisses;
d Réseau vasculaire périglandulaire;
l Leucocytes issus de ce réseau, en migration dans la couche conjonctive lamelleuse sous-vasculaire;
l' Petits noyaux au repos appliqués sur la face interne de la membrane propre;
v Noyaux en voûte; les uns nus, les autres entourés d'un sac à venin. Dans la figure 1, l'un de ces noyaux se montre en coupe elliptique parallèle à sa surface d'insertion sur la membrane;
n Quelques formes plus rares de noyaux vers la fin de leur évolution;
nr Jeunes noyaux entrant en activité.



Mme PHISALIX, ad. nat. del.

IMP. & GRAV. PRIEUR & DUBOIS, PUTEAUX.

GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. HISTOLOGIE

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

Fig. 1. — Coupe de glande de la région parotidienne d'une salamandre adulte, représentant une partie de la figure 5, pl. IV au grossissement 200.

c Membrane propre;
p Protoplasma réticulé;
f Sacs à venin, en masse bourgeonnante et ne contenant plus que des granulations;
f', *f''* Sacs à venin dont le noyau est en voie de résolution granuleuse. On voit autour de ces noyaux, ainsi que dans les sacs du groupe *f*, quelques granulations colorées en rose parmi les granulations colorées en jaune;
n Un noyau âgé.

Fig. 2, 3, 4, 5. — Détails de la structure du noyau en activité dans une glande de la région parotidienne d'une salamandre adulte. — Fixation au liquide de Pérenyi; coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

Ob. Imm. Zeiss.
Ocul. compens. 8.
G = 1000.

Dans ces quatre figures, les mêmes lettres désignent les mêmes parties.

a Membrane nucléaire;
b Cavité vacuolaire remplie de granulations. Sur la fig. 4 les granulations ont disparu et l'on aperçoit un réticulum coloré en rose, comme le réseau central de la glande;
c Membrane propre de la glande avec noyaux de fibres musculaires. Sur cette membrane, à côté ou au-dessous des grands noyaux en activité, se trouvent de petits noyaux inactifs *n*;
d Tubes nucléiniens à contenu plus clair que la paroi. Certains d'entre eux sont moniliformes;
g Granulations colorées en rose par l'éosine, semblables à celles que l'on trouve autour du noyau.

La figure 2 représente un jeune noyau en activité; le centre s'est creusé d'une vacuole que remplissent un réticulum à larges mailles et les granulations.

Dans la figure 3, le noyau, un peu plus âgé, a pris la forme d'une cupule adhérente par ses bords irréguliers à la membrane.

La figure 4 représente un noyau plus âgé encore, et ayant expulsé la plus grande partie des granulations produites. Le sommet de la cupule contient seul encore quelques tubes nucléiniens.

Dans la figure 5, le noyau a presque achevé son évolution; il n'en reste qu'une mince coque où les fins tractus du réticulum sont seuls conservés; les tubes nucléiniens ont totalement disparu.



Mme PHISALIX. ad nat. del.


GRAV. ET IMP. PRIEUR ET DUBOIS PUTEAUX.

GLANDES A VENIN DE LA SALAMANDRE TERRESTRE. HISTOLOGIE

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints Pères. — 39369.


BOUND BY
HNM